

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

162

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean de PRAT

Né le 24 Janvier 1912, à PARIS (Seine)

ETUDE CRITIQUE
DU TEST PRÉHYPOPHYSIAIRE
D'ARON

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

—
1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean de PRAT

Né le 24 Janvier 1912, à PARIS (Seine)

ETUDE CRITIQUE
DU TEST PRÉHYPOPHYSIAIRE
D'ARON

Président : M. BAU DOUIN, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

—
1937

1. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maur. VILLARET
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

AMELINE	Pathologie	chirurgicale.	MM.	
BARIETY	Pathologie	médicale.	DE GAUDART	
BENARD Henri..	Pathologie	médicale.	D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
BERNARD Et..	Pathologie	médicale.	DE GENNES ...	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.)	Hydrologie.		GAYET	Physiologie.
BOULIN	Pathologie	médicale.	GIROUD	Histologie.
BULLIARD	Histologie.		HAGUENEAU ..	Pathologie médicale.
CATHAIA	Pathologie	médicale.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
CHEVALLIER ..	Pathologie	médicale.	HAZARD	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie	médicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique
DOGNON	Physique.		JOANNON	Hygiène.
FEY	Urologie.		LACOMME	Obstétrique.
FUNCK-			LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.	LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.		LELONG	Pathologie médicale.
GASTINEL	Bactériologie.			

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{lle} J.) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLAPET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE ..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY	
BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LEBOUX	Anatomie pathologique
NEVEU	
LEMAIRE ...	Parasitologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM

ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	
AUBERTIN		
BRULE		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
PASTEUR		
VALLERY-RADOT		
SEZARY		

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER ...		
HEITZ-BOYER ..		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER	} Clinique obstétricale	
ECALLE		
LE LORIER		
LEVY-SOLAL ..		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé ...	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Officier de la Légion d'honneur

Qui m'a fait l'honneur de présider
cette thèse, voudra bien trouver ici
l'hommage de ma respectueuse grati-
tude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR STEVENIN

Médecin de l'hôpital Beaujon

Médecin-chef des Dispensaires de l'O. P. H. S.

Qui m'a inspiré ce travail et m'a
éclairé de sa haute compétence en
endocrinologie, hommage de ma très
vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHIFOLIAU

Chirurgien honoraire des hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

Toujours si bienveillant à mon
égard, en témoignage de mon affec-
tueux respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GANDY

Médecin de l'hôpital Lariboisière

Chevalier de la Légion d'honneur

En remerciement de l'accueil qu'il
m'a réservé dans son service et de la
sympathie qu'il m'a manifestée.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

PROFESSEUR PAUL CARNOT	(1931)
PROFESSEUR BERNARD CUNEO	(1932)
DOCTEUR LOUIS RAMOND	(1932)
PROFESSEUR ROBERT PROUST (<i>in memoriam</i>)	(1933)
DOCTEUR WELTI	(1933)
DOCTEUR MAURER	(1933)
PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL GARNIER	(1934)
DOCTEUR CHABRUN	(1934)
DOCTEUR CHIRIE	(1935)
DOCTEUR DIGONNET	(1935)
DOCTEUR WEILL-HALLE	(1936)
DOCTEUR FAROY	(1937)
DOCTEUR DERON	(1937)

A. S. LEWI

Interne des hôpitaux

En remerciement de son aide et de son amitié qui m'ont été l'une et l'autre si précieuses.

QUE MON PERE ET MA MERE

à qui je dois tant, veuillent trouver ici
le gage de ma profonde affection et de
ma vive gratitude.

A MA GRAND-MERE

avec l'espoir que ce modeste ouvrage
lui apportera une compensation à
ses peines.

A MON BEAU-PERE

qui a suivi avec intérêt l'élaboration
de cette thèse, en témoignage de ma
sincère affection.

A MA FEMME

A MONSIEUR ET MADAME FISSON

Mon Oncle et ma Tante

Pour la sollicitude dont ils ont constamment fait preuve à mon égard.

MEIS ET AMICIS

ETUDE CRITIQUE DU TEST PRÉHYPOPHYSIAIRE D'ARON

INTRODUCTION

Les méthodes d'investigation en endocrinologie ont beaucoup varié depuis les premiers observateurs. Leurs descriptions visaient des troubles en rapport avec des perturbations massives d'un fonctionnement glandulaire. Telles furent celles de la maladie d'Addison, de l'acromégalie. L'étude comparée des signes cliniques et des constatations anatomiques a permis de mettre en évidence jusqu'à l'existence même de glandes endocrines qui, depuis, ont fait l'objet de multiples travaux physiologiques et cliniques.

En physiologie, les ablations d'organe, les greffes, les injections d'extraits ou opothérapie ont donné la possibilité de préciser les fonctions des glandes endocrines, d'éclairer la pathogénie des troubles glandulaires.

L'œuvre des cliniciens a été, en partant des grands syndromes, de suivre et de décrire des formes de plus en plus dégradées. Ils ont vu par exemple que la frialosité, l'acrocyanose, la chute de la queue du sourcil pouvaient être de même nature que les grands syndromes myxoédémateux, mais à l'autre extrémité d'une même échelle.

Certains auteurs se sont efforcés de construire une véritable infra-pathologie endocrinienne ; se basant sur des modifications morphologiques, ils ont essayé

de se faire un schéma du fonctionnement des différentes glandes endocrines, chez des individus normaux ou ne se plaignant que de troubles sans aucune gravité. Mais il y a une limite à ce travail clinique : en effet, le fonctionnement du système endocrinien est beaucoup trop complexe pour que, dans tous les cas, on puisse faire la part de ce qui revient à chaque glande par des variations morphologiques. Même dans les syndromes purs on parvient à démontrer une légère participation d'une ou de plusieurs autres glandes et parfois aussi du système nerveux. Ceci est une notion de grande importance, dont on devrait tenir compte en expérimentation. En clinique, les syndromes pluri-glandulaires sont extrêmement fréquents et des troubles fonctionnels multiples peuvent se surajouter pour constituer un symptôme qui, on le conçoit, sera difficilement réalisable expérimentalement. On s'explique ainsi qu'un même symptôme puisse se voir dans des états pathologiques divers où il devient impossible de déterminer la fonction primitivement troublée. M. SÉZARY a insisté depuis longtemps sur ces symptômes qu'il appelle « symptômes endocriniens communs ».

S'il n'y a pas eu de changement à apporter aux descriptions séméiologiques initiales des grands syndromes endocriniens purs et bien isolés, au contraire, de multiples travaux ont eu pour objet les modifications bio-chimiques des humeurs et des organes, et les perturbations physiologiques de l'équilibre endocrinien. Ces modifications en effet se montrent constantes, et, en général, spécifiques de l'atteinte d'une glande déterminée. Les cliniciens pourront désormais les rechercher dans les formes frustes des affections endocriniennes ; ils posséderont, en d'autres termes, des « tests » précis d'un trouble d'une sécrétion hormonale donnée.

Ces tests ne sont autre chose que l'application à la clinique quotidienne des enseignements fournis par la pathologie et l'expérimentation. Ils décèlent d'une manière beaucoup plus sensible les troubles endocriniens que les manifestations morbides.

Le métabolisme basal, le meilleur mode d'investigation du fonctionnement thyroïdien, est un des premiers en date. Plus récemment on a étudié les variations du taux de la *cholestérinémie* dans les hyper — ou hypo — thyroïdies,

Le dosage du calcium sanguin et l'étude de la chroximie éclairent le fonctionnement des parathyroïdes.

Pour les surrénales, on dispose de l'*ergographie* et accessoirement du *dosage du glutathion* et des *chlorures sanguins*, de l'*hypoglycémie provoquée par l'insuline*.

Ces tests sont de valeur inégale, mais tous peuvent apporter un appoint lorsqu'il s'agit de faire le diagnostic des petits syndromes endocriniens si fréquents en clinique.

Il n'y a jusqu'à présent aucun test précis du fonctionnement de la glande hypophyse qui apparaît depuis peu comme la clef de voûte de cet étonnant édifice endocrinien. Aussi ne connaissons-nous que des syndromes hypophysaires en quelque sorte grossiers : acromégalie, gigantisme, nanisme, syndrome adipo-so-génital, diabète insipide. Pourtant, il est probable que cette glande joue un rôle de tout premier plan dans une multitude de petites manifestations endocriniennes dont la nature hypophysaire ne peut être démontrée péremptoirement.

Fortes de notions physiologiques et soupçonnant le rôle de l'hypophyse grâce à une série de recoupements, nous arrivons cependant, dès maintenant, à améliorer quelques-uns de ces troubles par des thérapeutiques hypophysaires. Mais, il faut bien le dire, l'erreur du

diagnostic est souvent seule la cause des échecs du traitement. Aussi un test hypophysaire serait-il d'une très grande utilité pour la clinique. De nombreux modes d'exploration ont été mis en œuvre : sans parler *des modifications radiologiques de la selle turcique*, on a préconisé *l'exploration du champ visuel*, *la recherche du pouvoir mélano et érythrophorotrope* des humeurs de l'organisme. M. ARON a *proposé un test qui a pour but d'étudier le fonctionnement de la préhypophyse par la recherche et le dosage, dans le sérum ou l'urine, de deux des hormones préhypophysaires : la thyro-stimuline et les gonado-stimulines*.

C'est de ce test que nous voulons faire la critique. Nous exposerons d'abord les données physiologiques sur lesquelles il est fondé; puis, nous en décrirons la technique. Dans une deuxième partie, grâce aux cent-douze observations rapportées dans cette thèse, nous verrons l'application du test préhypophysaire à la clinique. Enfin, nous en discuterons la valeur.

PREMIERE PARTIE

**PRINCIPE ET TECHNIQUE
DU TEST PREHYPOPHYSAIRE**

CHAPITRE PREMIER

DONNEES PHYSIOLOGIQUES

Nous venons de voir l'importance capitale de l'hypophyse en endocrinologie. Parmi les nombreuses fonctions de cette glande, l'une des plus intéressantes, des plus riches en conséquences de tous ordres est sans conteste ce contrôle qu'exerce le lobe antérieur sur la plupart des autres glandes endocrines, cette sécrétion d'hormones dont toute modification amène le bouleversement du système endocrinien.

La fonction endocrino-stimulante de la préhypophyse est une notion d'acquisition récente. En effet ce n'est pas avant 1927 que les physiologistes en démontrent l'existence : expérimentalement l'ablation de l'hypophyse détermine l'atrophie des glandes endocrines ; à l'opposé, les animaux recevant des injections de lobe antérieur d'hypophyse font une hyperplasie diffuse de leurs glandes allant même, au niveau de la cortico-surrénale, jusqu'à la formation d'adénomes.

Par ailleurs, la clinique montre l'existence de syndromes hypophysaires s'accompagnant de troubles fonctionnels liés à l'atteinte des autres glandes endocrines. C'est ainsi que dans *la cachexie de Simmonds*, due à une destruction de la préhypophyse, coexistent un hypofonctionnement génital, de l'hypothyroïdie avec myxœdème, frilosité, diminution du métabolisme de base, de l'hypoparathyroïdie révélée par l'hy-

pocalcémie, un déficit surrénalien : asthénie, hypotension, hypoglycémie. Inversement, dans *la maladie de Cushing*, liée à un adénome à cellules basophiles, nous trouvons de l'hyperépiphrie, un hyperfonctionnement des parathyroïdes et parfois aussi du corps thyroïde.

Enfin, la chimie a permis plus récemment l'isolement des différentes hormones préhypophysaires. Si l'on n'a pu obtenir des produits purs, cristallisés, l'on est arrivé à la préparation d'extraits contenant chaque principe actif à des concentrations très élevées, en tout cas suffisantes pour les études biologiques expérimentales. Parmi les « stimulines », les plus importantes et les mieux connues sont la thyro-stimuline et les gonado-stimulines. C'est également celles qui sont à la base du test préhypophysaire d'Aron.

Nous étudierons donc successivement :

I. — L'action de la préhypophyse sur le corps thyroïde et la thyro-stimuline.

II. — L'action de la préhypophyse sur l'ovaire, et les gonado-stimulines.

III. — Les rapports qui existent entre thyro et gonado-stimulines, entre gonado-stimulines et prolans, et l'antagonisme des diverses hormones.

IV. — La notion d'anti-hormone.

V. — Les relations de la préhypophyse avec les centres supérieurs.

I. — HYPOPHYSE ET CORPS THYROÏDE THYREO-STIMULINE

HOUSSAY, les frères SMITH, M. ARON avaient montré les lésions histologiques provoquées dans la thyroïde de rat et de cobaye par l'hypophysectomie, lésions qui entraient en régression après un traitement à la thy-

roxine. C'est peut-être à l'hypofonctionnement secondaire de la thyroïde qu'il faut attribuer les obésités observées par les premiers expérimentateurs après hypophysectomie.

Mais ce sont surtout les travaux de M. ARON, de Strasbourg, d'ailleurs confirmés par ceux de LOEB et BASSET, et d'HOUSSAY, qui ont montré l'action de la préhypophyse sur la thyroïde et révèle l'existence d'une hormone excito-sécrétrice.

Les extraits employés sont des émulsions de lobes antérieurs de bœufs dans du sérum physiologique.

La réaction de la thyroïde peut être envisagée à deux points de vue : l'un *qualitatif*, l'autre *quantitatif*.

CARACTERES QUALITATIFS DE LA REACTION.

L'animal de choix est le cobaye. Celui-ci est en effet très sensible à ces sortes d'injections, ainsi que nous allons le voir. Or, si l'on injecte à un cobaye de même âge des doses mille fois plus grandes d'extraits de rein, de testicule, de muscle, de placenta préparés dans les mêmes conditions, les résultats sont dans tous les cas négatifs. De plus la thyroïde de cobaye normal, de cobaye jeune tout au moins, présente un aspect histologique remarquablement constant.

Le corps thyroïde d'un cobaye de moins de quatre semaines apparaît au microscope de la manière suivante : les vésicules assez petites sont bordées d'un épithélium aplati et sont pleines d'une colloïde dense, fortement colorable, dépourvue de toute vacuole. Dans la zone centrale, le diamètre des vésicules est un peu supérieur ; l'épithélium est un peu plus épais. De très rares vésicules contiennent une colloïde faiblement vacuolisée.

Chez un cobaye plus âgé, c'est-à-dire de plus de

quatre semaines, et pesant plus de 250 gr., l'épithélium s'épaissit plus que ne le comporterait le développement progressif de l'animal, la colloïde est excrétée, ce qui se traduit par l'apparition de vacuoles et la diminution de colorabilité.

« Sur la base de ces données on est à même d'apprécier avec rigueur l'action des extraits préhypophysaires sur la thyroïde. Les jeunes cobayes de moins de 250 gr. apparaissent évidemment plus favorables aux essais que les plus vieux parce que la glande demeure chez eux en état d'hypoactivité physiologique et que les variations individuelles sont de peu d'amplitude » (ARON, *Revue française d'endocrinologie*, 1930, T. VIII).

Sur un cobaye jeune dont la thyroïde est ainsi dans un état de repos fonctionnel presque absolu, l'injec-

tion de $\frac{1}{10}$ de cm^3 de l'extrait préhypophysaire, sous-

cutanée ou intra-péritonéale, provoque en moins de 24 heures l'hypertrophie et la congestion de la glande.

Les transformations histologiques immédiates portent sur l'épithélium des vésicules et sur la colloïde ; elles sont les suivantes :

L'épithélium est considérablement hypertrophié : sa hauteur est doublée, le cytoplasme contient des fines granulations. Notons que jamais il n'a été trouvé, à l'intérieur des cellules, de substance douée des réactions de la colloïde.

Il n'y a pas seulement hypertrophie épithéliale mais également hyperplasie et les divisions indirectes sont nombreuses. Un grossissement suffisant permet même de voir des figures de mitose. En un mot, la multiplication cellulaire est extrêmement active.

...*La colloïde* est, elle aussi, le siège de modifications importantes : elle prend difficilement les colorants

acides, tels que l'éosine, et, bien souvent, elle apparaît rose-pâle dans la lumière du microscope. A la périphérie, l'on note la présence de *vacuoles* de plus en plus nombreuses, de plus en plus étendues. Peu à peu les cavités vésiculaires se vident de leur contenu jusqu'à ne plus renfermer, au lieu de colloïde, qu'une sorte de réticulum ténu et faiblement colorable susceptible à son tour de disparaître complètement.

Dans leur ensemble, les vésicules se déforment, leur contour devient irrégulier, il se produit un véritable collapsus et cette juxtaposition de fentes étroites peut en imposer, au faible grossissement, pour une glande trabéculée.

En dehors d'elles, le tissu conjonctif se développe, la vascularisation s'intensifie ; il se forme un œdème interstitiel et les espaces qui séparent les vésicules paraissent élargis.

Toutes les vésicules ne présentent pas simultanément le même aspect : au contraire, dans le champ du microscope, elles se présentent à des stades différents.

Telles sont les transformations immédiates de la thyroïde de cobaye à la suite d'une injection d'extrait correspondant à 3 centigrammes de préhypophyse. Les phénomènes histologiques constatés sont à leur maximum de 24 à 36 heures après l'injection. Ultérieurement, ils entrent en régression et l'on observe une restitution *ad integrum*.

Nous avons vu l'utilité qu'il y avait à choisir le cobaye comme animal d'expérience. Mais ces injections d'extrait préhypophysaire ont été également pratiquées chez le lapin de moins de 1.500 gr., chez le jeune chien, chez le chat, chez le pigeon enfin qui est très sensible aux stimulines. L'examen histologique est plus difficile car l'épithélium est relativement épais normalement chez le jeune animal. Toutefois les par-

ticularités de la réaction restent comparables dans tous les cas ; l'action du lobe antérieur d'hypophyse sur le corps thyroïde est remarquablement constante dans toute la série animale.

CARACTERES QUANTITATIFS DE LA REACTION.

Ils peuvent être appréciés soit à la suite d'*injections uniques de doses diverses*, soit à la suite d'*injections répétées de doses invariables*.

Nous allons d'abord envisager le cas d'*injections uniques* et définir ainsi les notions de seuil de la réaction et de réaction-limite.

On se sert d'un cobaye de 170 à 220 gr. dont la thyroïde pèse 25 mg. environ.

Lorsque l'injection correspond à 0 gr. 001 d'organe frais il n'y a aucun changement appréciable de poids; seule la modification de structure est nette, quoique faible.

L'injection de 0 gr. 003 entraîne une légère augmentation pondérale, la réaction histologique est assez forte.

L'injection onze fois plus grande de 0 gr. 033 de lobe antérieur donne à l'autopsie un corps thyroïde de 35 mgr., soit une augmentation de 40 %. Les cellules sont le siège des modifications habituelles mais plus étendues ; la résorption de colloïde est intense mais l'hyperplasie reste discrète.

Après une injection de 0 gr. 33, en 24 heures, le poids de la thyroïde passe à 45 mgr. soit une augmentation de 80 %, qui n'est d'ailleurs pas en rapport avec l'augmentation de la dose. La réaction histologique est, elle, considérable : elle se lit même à la périphérie de la glande, l'hyperplasie est intense, les figures de mitoses nombreuses, les vésicules complètement vides ou presque.

A 1 gr. d'organe frais, la thyroïde du cobaye pèse de 70 à 95 mgr., c'est-à-dire de 180 à 280 % plus que son poids initial de 25 mgr. Les vésicules sont alors véritablement collabées et l'épithélium multi-strifié.

Le maximum de la réaction thyroïdienne est atteint, car au-dessus les doses sont incapables d'obtenir, dans un délai aussi court, des résultats plus marqués.

Entre la dose minima de 1 mgr. au-dessous de laquelle la réaction est nulle et la dose maxima de 1 gr. au-dessus de laquelle la réaction reste invariable, il y a par conséquent place pour toute une série de doses dont l'action est à peu près proportionnelle à la valeur. Il revient au même de dire que *le seuil de la réaction* est 1 mgr. et que *la réaction-limite* correspond à 1 gr. de lobe antérieur d'hypophyse.

A l'inverse de ce qui se passait lors de l'appréciation des caractères qualitatifs de la réaction, la notion de poids intervient ici. Il semble que cette augmentation pondérale de la glande soit conditionnée plus par l'hyperplasie que par l'hypertrophie cellulaire. D'autre part la réplétion sanguine ou au contraire le rejet de la colloïde viennent compliquer l'interprétation des résultats, et ce sont encore les modifications histologiques qui sont les plus importantes à considérer.

Enfin, l'écart extraordinaire qui sépare la dose-seuil de 1 mgr. de la dose-limite, mille fois plus grande, de 1 gr. prouve « la saisissante plasticité offerte par la thyroïde de cobaye » (ARON).

Les expériences qui vont suivre sont relatives aux *injections répétées* d'extrait préhypophysaire.

Quatre jeunes cobayes d'une même portée reçoivent à deux jours d'intervalle plusieurs injections de 1 cm³ d'extrait (0 gr. 33 de préhypophyse).

Le premier reçoit 4 injections : la thyroïde pèse

41 mgr. et la réaction histologique est la même qu'à la suite d'une seule injection.

Le deuxième reçoit 7 injections : la thyroïde pèse 42 mgr. ; des vésicules après s'être vidées complètement se remplissent de nouveau de colloïde ; en d'autres places, des vésicules montrent au contraire des signes d'excrétion en cours ou terminée.

Le troisième reçoit 11 injections : la thyroïde pèse 43 mgr.

Le quatrième reçoit 20 injections : la thyroïde pèse 53 mgr. Mêmes constatations microscopiques.

Si l'on ne tient pas compte de l'augmentation pondérale, peut-être uniquement due à la croissance de l'animal, tout se passe comme si la glande s'adaptait à un régime fonctionnel qui, une fois installé, persiste ultérieurement. C'est ce que M. ARON appelle le *régime de fonctionnement constant* de la thyroïde.

Si un cobaye chez qui l'on a déjà pratiqué 14 injections de 0 gr. 33 de préhypophyse, reçoit, par la suite, des injections de 1 gr. d'organe, la thyroïde prend l'aspect de celle d'un cobaye qui dès l'origine aurait reçu des injections de 1 gr. Il y a eu *supplément adaptatif* de la réaction de la glande.

Notons en passant que les cobayes qui ont ainsi reçu des injections répétées présentent un syndrome d'hyperthyroïdie caractérisé par une élévation du métabolisme basal, de la tachycardie, de l'amaigrissement, de l'exophtalmie, une augmentation de la résistance à l'intoxication par l'acétonitrile ; et que l'aspect histologique des vésicules béantes alternant avec d'autres remplies d'une colloïde jeune ressemble d'une manière extraordinaire à celui des vésicules thyroïdiennes dans une maladie de Basedow humaine. Mais les injections étant continuées pendant plusieurs semaines, on voit bientôt le syndrome d'hyperthyroïdie s'atténuer et la thyroïde pren-

dre un aspect normal tout à fait comparable à celui de thyroïdes-témoins. Nous reviendrons sur ce phénomène plus loin, dans ce chapitre (page 40).

Jusque-là, nous pouvons conclure avec M. ARON (*Revue française d'endocrinologie*) : « Le principe actif sur la thyroïde se comporte donc, non comme un catalyseur susceptible de déclencher un effet de « tout ou rien », mais comme un excitant d'autant plus efficace qu'il est plus abondant, et cela jusqu'à un « plafond » très élevé par rapport aux doses minimum ».

THYREO-STIMULINE.

Telle est l'action de la préhypophyse sur le corps thyroïde. Il était naturel de penser qu'il existait une hormone hypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde.

EVANS et ses collaborateurs crurent d'abord qu'il y avait identité avec le principe actif sur l'ovaire.

CRÉW et WIESNER, en 1930, admirèrent l'autonomie du principe « thyreo-tropique ».

M. ARON, après des essais de séparation infructueux nota un parallélisme entre les augmentations ou les diminutions d'influence sur la thyroïde et sur l'ovaire; il se fondait pour cela sur le fait que le chauffage des extraits jusqu'à 80° diminuait l'action sur la thyroïde et diminuait dans la même mesure l'action sur l'ovaire.

PRÉPARATION.

COLLIP a réussi à préparer sinon la thyreo-stimuline cristallisée, du moins des extraits extrêmement concentrés.

Voici la technique de préparation utilisée par COL-LIP, telle qu'elle est décrite par R. RIVOIRE dans « les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie ».

On traite un extrait alcalin concentré par le phosphate tricalcique qui en précipitant entraîne par adsorption l'hormone de croissance ; le filtrat est saturé par le sulfate d'ammonium, le précipité recueilli est dissous dans l'eau distillée ; nouvelle précipitation par l'alcool absolu ; le précipité lavé et redissous dans l'eau contient un mélange de thyro- et de cortico-stimuline ; cette dernière hormone précipite au point iso-électrique au cours d'une nouvelle concentration, laissant en solution la thyro-stimuline.

Un milligramme d'extrait sec contient alors environ 200 unités-cobaye de thyro-stimuline, l'unité-cobaye étant la quantité minima d'hormone capable de déterminer une modification histologique de la thyroïde d'un cobaye infantile.

Cet extrait contient encore une trace de gonado-stimuline et l'hormone acétonémiante.

PROPRIÉTÉS.

La thyro-stimuline non ultra-filtrable a sans doute une grosse molécule. C'est probablement un polypeptide complexe.

Elle est sensible à la chaleur et une ébullition d'une minute la détruit, mais elle résiste facilement aux acides et aux bases faibles. Décomposée par les diastases digestives, elle est inactive *per os*.

DOSAGE BIOLOGIQUE.

VAN CAULAERT, M. ARON et STAHL dans une communication à la Société de Biologie (compte-rendu,

tome CVI), décrivent une méthode de dosage biologique de la thyro-stimuline : elle renseigne sur les variations importantes de cette hormone dans le milieu intérieur et n'est autre que la *réaction préhypophysaire* d'ARON. Elle utilise l'action de la thyro-stimuline sur la thyroïde de cobaye jeune : nous avons vu quelle était cette action. Quant à la technique, nous l'exposerons au cours du chapitre suivant.

II. — HYPOPHYSE ET GLANDES GENITALES GONADO-STIMULINES

La préhypophyse tient sous sa dépendance le développement des gonades et contrôle chez la femelle le cycle ovarien.

En clinique, beaucoup de lésions hypophysaires spontanées, en physiologie, de lésions hypophysaires provoquées, entraînent des troubles génitaux. Toutefois expérimentalement les difficultés techniques rencontrées au cours de l'hypophysectomie ont longtemps retardé l'étude de cette inter-action glandulaire.

C'est à EVANS et à LONG, à EVANS et à ses autres collaborateurs que l'on doit les premiers travaux importants sur la question. Ils ont réussi à déterminer par des injections d'extraits préhypophysaires une hyperlutéinisation de l'ovaire.

Puis ASCHEIM et ZONDEK en Allemagne, les frères SMITH et ENGLE aux Etats-Unis déterminèrent par transplantation de fragments préhypophysaires une puberté précoce.

Enfin FEVOLD et HISAW ont démontrée une hypothèse déjà émise par EVANS : la dualité de l'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice des gonades, en préparant la gonado-stimuline A qui conditionne la

maturation folliculaire, la gonado-stimuline B qui transforme en corps jaunes les follicules mûrs.

Nous allons d'abord voir quelle est la réaction de l'appareil génital à une implantation de fragments de préhypophyse.

Cette greffe est faite dans le muscle de la cuisse d'une souris et rapidement l'oestrus apparaît. Contrairement à ce qui se passe avec la folliculine, l'action devient nulle si la souris a été préalablement castrée.

L'ovaire a subi des modifications : maturation de très nombreux follicules, congestion avec points ecchymotiques, mise en liberté d'ovules, et apparition de multiples corps jaunes.

Mais il est surtout intéressant de constater l'action des extraits préhypophysaires. Ceux-ci sont préparés dans les mêmes conditions que ceux employés dans l'étude de l'action thyro-stimulante. L'animal de choix est, cette fois encore, le cobaye.

Chez le cobaye immature l'action est nulle. Notamment les « follicules primaires », c'est-à-dire les follicules sans antrum de dimensions notables ne subissent aucune modification. L'on note toutefois une hypertrophie des glandes interstitielles hilaires dont le cytoplasme cellulaire devient plus abondant, plus vacuolaire : en un mot, ces glandes sont le siège d'une vive activité sécrétrice. Dans une certaine mesure, l'intensité de la réaction est proportionnelle à la quantité d'extrait injectée. La répétition des injections permet de parvenir à une sorte de stabilité dans l'aspect des cellules interstitielles. Enfin, le tractus génital ne se transforme pas.

Chez le cobaye mûr, ou plus exactement chez le cobaye qui en est au stade de prématurité séparant la période où l'action hormonale provoque juste une hypertrophie des glandes interstitielles et celle où

s'installe le premier cycle œstral, nous verrons d'abord les résultats d'une injection unique, puis ceux d'injections répétées.

ACTION SUR L'OVAIRE D'UNE INJECTION UNIQUE D'EXTRAIT PRÉHYPOPHYSAIRE.

Les phénomènes constatés sont les suivants :

Pour des doses faibles (5 mg. de préhypophyse fraîche), les follicules mûrs, mais seulement ceux-là, présentent un épaississement de leur thèque. Les moins évolués restent inchangés. Cet épaississement semble dû plus à l'intensité de la vascularisation qu'à l'augmentation de volume des cellules thécales.

Pour des doses plus fortes (3 à 5 centigrammes), les modifications sont beaucoup plus nettes et le phénomène essentiel fait son apparition : c'est l'*atrésie folliculaire*. Quelques follicules sont atteints à des doses moyennes, tous le sont à des doses assez fortes.

L'ATRÉSIE FOLLICULAIRE, fait capital de l'action de l'hypophyse sur l'ovaire, revêt deux types très différents. Entre ces types extrêmes que nous décrirons, il existe toute une gamme de types intermédiaires.

Dans un premier type, quelquefois physiologique d'ailleurs, il y a dégénérescence de la granulosa, avec pycnose nucléaire — et de l'ovocyte, avec fonte hyaline; d'autre part, les cellules thécales se tassent en une couche dense, s'hypertrophient; la cavité se rétrécit et au maximum l'on est en présence d'un massif globuleux de cellules thécales. On a appelé ces organites ainsi constitués *des faux corps jaunes*, terme extrêmement impropre puisqu'il ne s'agit en aucune façon de corps jaunes et qu'il n'y a même aucune analogie. De plus il prête à confusion avec le type suivant à qui l'on a donné le nom de *pseudo-corps jaune*, cette fois plus défendable.

La dégénérescence est moins brutale et moins totale d'emblée. Les cellules granuleuses non dégénérées se tassent en dedans de la thèque et s'hypertrophient. Le mode de formation et la disposition sont donc analogues à ce que l'on voit pour un corps jaune. Mais jamais un pseudo-corps jaune n'atteint le volume d'un véritable ; sa dégénérescence est plus rapide et ne dure pas plus de 4 ou 5 jours ; il ne sécrète pas de lutéine ou très peu. Son évolution se fait vers un faux corps jaune. C'est en somme un corps jaune abortif.

On s'est demandé pourquoi, dans certains cas, se formait l'un plutôt que l'autre type. Quelques auteurs ont pensé que c'était la quantité de gonado-stimuline qui intervenait. D'autres avec M. ARON supposent que ces variations dépendent de la dimension initiale des follicules. C'est ainsi que les follicules de grand diamètre donnent des pseudo-corps jaunes.

ACTION SUR LE TRACTUS GÉNITAL D'UNE INJECTION UNIQUE.

A des taux faibles (taux fixé par l'action plus ou moins intense sur l'ovaire), le calibre des cornes utérines augmente légèrement, le chorion s'épaissit, les cellules épithéliales et glandulaires sont le siège de nombreuses figures de mitose, mais c'est au niveau du vagin que les aspects sont les plus caractéristiques : la couche superficielle épithéliale s'épaissit, les cellules caliciformes sécrètent, leur mucus se clarifie, la couche profonde prolifère et se stratifie.

A des taux élevés, l'assise muqueuse vaginale desquamée, les couches superficielles de l'assise profonde prennent les caractères d'un épithélium pavimenteux stratifié et se kératinisent. Le chorion devient plus épais et la musculature plus forte.

ACTION SUR L'OVAIRE D'INJECTIONS RÉPÉTÉES D'EXTRAIT PRÉHYPOPHYSAIRE.

Poursuivies un petit nombre de jours (2 à 10) ces injections déterminent une addition des effets. Poursuises au-delà de 15 jours, à condition que la dernière injection soit pratiquée avant le premier cycle œstral, il n'y a pas d'accumulation. « Au contraire, l'ovaire montre un tableau qui ne diffère que peu de l'état normal ou témoigne d'une stimulation très au-dessous de celle qui eût résulté de l'administration deux ou trois jours avant d'une injection unique de la même quantité de principe actif ». (ARON. L'hormone excito-sécrétrice des glandes endocrines génitales. Strasbourg 1933).

Telles sont les actions sur l'ovaire et le tractus génital de la préhypophyse. Pour être complets, nous signalerons son ACTION SUR L'APPAREIL GÉNITAL MALE. Mais du point de vue qui nous occupe, cette question a moins d'intérêt, le test préhypophysaire se lisant sur la thyroïde et sur l'ovaire.

C'est surtout chez le mâle immature que les injections ont été pratiquées : gonocytes et cellules végétales des tubes séminifères ne subissent aucune modification. Par contre, les cellules de Leydig sont hypertrophiées et composent, entre les tubes séminifères, des îlots de dimensions globales plus importantes que chez les animaux-témoins. Le cytoplasme y est plus fortement vacuolisé. La vascularisation des espaces interstitiels est intense. Enfin les vésicules séminales augmentent de volume et contiennent un liquide muqueux.

Parallèlement à ce que nous avons vu pour l'ovaire, l'action sur le tractus génital est nulle chez l'animal castré.

Les extraits préhypophysaires utilisés dans les ex-

périences précédentes étaient de simples émulsions de préhypophyse de bœuf dans du sérum physiologique. L'emploi d'extraits alcalins ou acides a permis de séparer deux actions différentes du lobe antérieur sur l'ovaire.

Avec les premiers, pas de croissance folliculaire mais lutéinisation intense. Avec les seconds, lutéinisation discrète mais maturation folliculaire importante allant même jusqu'à la formation de kystes folliculaires.

Il était naturel de penser que cette dualité d'action était due à une double sécrétion : sécrétion de gonadostimuline A ou de maturation folliculaire; de gonadostimuline B ou lutéinisante. Un moment contestée, cette manière de voir a été définitivement adoptée lorsque HISAW et FEVOLD isolèrent les deux hormones à l'état de pureté.

GONADO-STIMULINE A.

On obtient facilement cette hormone grâce à son extrême solubilité par rapport à la solubilité au contraire très faible de la gonado-stimuline B. Injectée pure à un cobaye immature ou hypophysectomisé, la réaction ovarienne est à peine sensible. Injectée avec 5 à 6 % de gonado-stimuline B ou bien injectée pure à un cobaye adulte, la maturation folliculaire est considérable et l'ovaire pèse de 4 à 14 fois son poids initial.

GONADO-STIMULINE B.

Injectée pure à un cobaye impubère ou hypophysectomisé, l'on constate seulement une légère hyperplasie des cellules thécales. Injectée avec une cer-

taine quantité de gonado-stimuline A ou bien injectée pure à un cobaye adulte dont l'hypophyse fournira l'autre hormone, l'ovaire est le siège d'une transformation lutéique totale.

On voit ainsi la complexité de l'action préhypophysaire sur l'ovaire : cette action réclame la présence des deux hormones simultanément et en des quantités déterminées. Il semble d'ailleurs qu'à chaque espèce animale corresponde un rapport défini entre les deux stimulines. Et l'on comprend la difficulté du diagnostic étiologique lors de troubles du fonctionnement génital puisque, dans le cas même où l'origine hypophysaire est à peu près certaine, il s'agit de savoir si c'est la sécrétion gonado-stimulante qui est atteinte globalement ou si l'une des gonado-stimulines n'est pas sécrétée plus abondamment qu'il ne le faudrait par rapport à l'autre.

Les gonado-stimulines dont les actions sont si proches ont des PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES COMMUNES.

Leur poids moléculaire est voisin de 800. Solubles dans l'alcool absolu, l'acétone, l'éther pur, on les précipite par l'acide phosphotungstique (préparation industrielle). Elles sont fragiles et détruites après chauffage durant une demi-heure à 60°. Elles sont inactives per os.

Si complexe que soit la stimulation ovarienne par l'hypophyse, du point de vue pratique, lorsqu'on veut mesurer en quelque sorte une telle action, l'on est obligé d'utiliser le principe actif du milieu intérieur sans avoir à chercher la part qui revient à chacune des deux hormones. On pratique par conséquent le dosage biologique des gonado-stimulines sans distinction. Or, le fait capital de l'action hypophysaire sur l'ovaire, c'est, nous y insistons à nouveau, l'ATRÉSIE FOLLICULAIRE. C'est elle qu'il faudra rechercher lors

de la lecture du test d'Aron pour savoir si le taux de gonado-stimuline du milieu intérieur est supérieur à la normale ou non.

III. — THYREO ET GONADO-STIMULINES

GONADO-STIMULINES ET PROLAN

ANTAGONISME DES DIVERSES HORMONES

Les actions respectives de la *thyreo-stimuline* et de la *gonado-stimuline* sont bien distinctes, nous venons de le voir. Leur proportion est très variable non seulement avec les espèces mais chez un même individu d'un moment à un autre. Elles ne sont ni synergiques ni antagonistes. Toutefois, certains auteurs parmi lesquels M. ARON après avoir pensé que les taux d'excrétion de ces hormones étaient parallèles, tendent à croire aujourd'hui que leurs effets quantitatifs sont en général dissociés. Pour notre compte, dans la majorité des observations rapportées dans cette thèse, les réactions thyroïdiennes et ovariennes ont été toutes deux augmentées ou normales ou diminuées simultanément.

Cette indépendance de la *thyreo-stimuline* et des gonado-stimulines n'est qu'un aspect du problème plus général de l'indépendance des différentes fonctions du lobe antérieur et même de toute l'hypophyse. Toutefois la différenciation fonctionnelle entre lobe antérieur, lobe intermédiaire, lobe postérieur, si elle a une base embryologique, est un peu schématique : en effet, on sait que les extraits de lobe postérieur contiennent une quantité importante d'hormones du lobe antérieur; d'autre part, l'histologie montre que si le

lobe antérieur est composé de cellules chromophobes, éosinophiles et basophiles, les deux autres lobes en sont aussi partiellement constitués avec prédominance d'une espèce ou de l'autre. En définitive, nous croyons que chaque fonction hypophysaire est bien limitée et bien distincte, et qu'aucune n'est l'apanage d'un lobe ou d'un autre; mais provisoirement au moins nous continuerons, pour simplifier, à parler des fonctions pré, intermedio ou post-hypophysaires.

LES PROLANS sont des hormones gonado-stimulantes mais d'origine placentaire. Ils sont au nombre de deux : le prolan A qui a une action maturatrice sur les follicules et le prolan B qui est lutéinisant. ASCHEIM et ZONDECK lorsqu'ils décrivirent leur réaction de la grossesse assimilèrent les prolans aux gonado-stimulines. COLLIP d'une part, M. ARON d'autre part établirent que les prolans étaient sécrétés non par la pré-hypophyse mais par le placenta. D'ailleurs physiologiquement leur injection est loin de provoquer des réactions analogues à celles obtenues par l'injection de gonado-stimuline.

Toutefois, en 1935, FEVOLD et HISAW, à l'Université de Colombia, ont montré qu'en injectant des mélanges en proportions variées de gonado-stimuline A pure et de prolan, la réaction de l'ovaire variait et pour une concentration déterminée en gonado-stimuline la stimulation devenait considérable, beaucoup plus intense qu'elle ne l'aurait été par une simple addition d'effet. Cette « augmentation effect » attribuée par EVANS à une troisième hormone, l'est par FEVOLD et HISAW à la gonado-stimuline A. Ces auteurs vont plus loin et soutiennent que les prolans, dont l'origine est par ailleurs indiscutable, ne sont en fait qu'un mélange de gonado-stimulines A et B et qu'ils ont obtenu des réactions ovariennes intenses avec certains mélanges bien définis. Toujours est-il que nous

sommes en présence de substances très voisines et que l'état de gravidité sera susceptible d'altérer grandement les résultats du test préhypophysaire d'Aron, étant donné l'énorme quantité de prolactine contenue dans l'urine de femme enceinte.

Le problème de l'antagonisme des hormones est tout à fait général. Mais deux cas nous intéressent plus spécialement : c'est celui de l'antagonisme de la *thyro-stimuline* et de l'*hormone thyroïdienne* et celui de l'équilibre entre les *gonado-stimulines* et les *hormones ovariennes*.

C'est un fait de constatation courante, qu'à l'autopsie des myxœdémateux ou des goitreux l'on trouve une augmentation de volume de l'hypophyse avec augmentation du nombre des cellules chromophiles.

Il semble qu'à toute diminution de la thyroïdémie corresponde une production plus abondante de thyro-stimuline et inversement. Il semble qu'il existe une sorte d'équilibre thyroïdo-hypophysaire.

Il résulte de là que toute affection thyroïdienne doit coïncider avec des troubles hypophysaires ou tout au moins de la fonction thyro-stimulante de la préhypophyse.

De nombreux arguments viennent appuyer l'hypothèse de l'origine quelquefois hypophysaire de la maladie de Basedow : c'est, par exemple, la ressemblance que nous avons déjà observée entre les images de thyroïde de cobaye réagissant à des injections d'extrait préhypophysaire et les images de thyroïdes basedowiennes; c'est l'exophtalmie qui existe fréquemment indépendamment de toute hyperthyroïdie; ce sont les « syndromes parabasedowiens » isolés par M. Marcel LABBÉ et ne s'accompagnant pas d'augmentation du métabolisme basal; c'est l'amélioration de Basedowiens par la radiothérapie hypophysaire.

Mais, conclure à l'origine toujours hypophysaire de la maladie de Basedow serait manifestement exagéré. Nous disposons précisément du test préhypophysaire d'Aron pour établir le rôle plus ou moins efficient de la préhypophyse dans cette affection thyroïdienne. Les travaux de MM. ARON et MERKLEN dans ce sens, comme nos recherches personnelles, conduisent à croire à la dualité étiologique de l'hyperthyroïdie. Nous y reviendrons au chapitre : le test en pathologie.

Il est évident que l'on peut faire les mêmes constatations et les mêmes hypothèses à propos des syndromes d'hypothyroïdie.

L'action des hormones ovariennes sur l'hypophyse ou sur sa sécrétion gonado-stimulante est analogue.

La castration entraîne en effet une augmentation de la quantité de gonado-stimuline sanguine. Un rat infantile castré perfusant un rat infantile intact, on observe une maturation ovarienne puis un œstrus. Après injection de fortes doses de folliculine à un animal, il se produit une diminution de la sécrétion de gonado-stimuline. Histologiquement, dans le premier cas : augmentation du nombre des cellules basophiles du lobe antérieur et apparition de grandes cellules à cytoplasme légèrement basophile; dans le second : diminution du nombre des cellules basophiles et dégranulation des cellules chromophiles.

Par conséquent, ici encore, nous observons un équilibre gonado-hypophysaire, probablement double : folliculine-gonado-stimuline A et lutéine-gonado-stimuline B.

L'exemple des thyro- et des gonado-stimulines n'est pas isolé : les mêmes phénomènes peuvent être constatés à propos des parathyro-stimulines, cortico- et médullo-stimulines, pancréato-stimulines.

L'hypophyse apparaît bien comme le véritable ré-

gulateur du système endocrinien. Cet équilibre se réalise probablement grâce à l'intervention du système nerveux et des centres mésentéphaliques. Nous en parlerons, mais nous voulons auparavant dire quelques mots de la présence dans le milieu intérieur d' « anti-hormones », notion qui vient compliquer le problème des corrélations hypophyso-endocriniennes.

IV. — ANTI-HORMONES

Les expériences de perfusion (nous avons cité l'une d'entre elles), les réactions thyroïdiennes ou ovariennes absolument semblables après injection de sang ou d'urine à un cobaye et après injection d'extrait pré-hypophysaire, permettent d'affirmer que la thyro-stimuline et les gonado-stimulines sont bien des hormones, qu'elles sont normalement déversées dans le milieu intérieur et qu'elles passent dans l'urine.

Nous avons vu plus haut (page 27) que l'administration prolongée de thyro-stimuline à un animal déterminait une sorte d'accoutumance, si bien que, au bout d'un certain temps (quatre semaines), son métabolisme basal devenait normal et même inférieur à la normale « comme si la thyroïde de l'animal devenait réfractaire à sa propre thyro-stimuline ». (R. RIVOIRE).

L'hypothèse fut alors émise de l'existence d'un anticorps. Des faits semblables furent observés pour les gonado-stimulines. COLLIP confirma alors cette hypothèse : en traitant un cheval par de fortes doses de thyro-stimuline, il prépare un sérum « anti-thyro-stimulant » qui immunise en quelque sorte un autre animal contre des doses considérables de thyro-stimuline. Cette anti-hormone fait même baisser le métabolisme basal d'un animal intact.

Toutes les anti-hormones ont été mises en évidence sauf celle qui s'opposerait à l'hormone de croissance.

D'après COLLIP les anti-hormones se produiraient spontanément et existeraient dans le sang à l'état normal. Mais alors, on s'expliquerait difficilement que les animaux réagissent les premières semaines aux extraits préhypophysaires.

D'autres ont pensé que la production d'anti-hormones serait plutôt liée à un reliquat protéique non séparé de l'hormone elle-même : protéine d'ailleurs spécifique puisqu'à chaque hormone correspond une anti-hormone différente et spécificité absolue, individuelle, qui expliquerait la non-apparition spontanée.

Il semble donc que le problème pourrait être résolu le jour où l'on obtiendrait les stimulines préhypophysaires sous une forme pure, cristallisée, mais ce jour-là seulement.

Quoi qu'il en soit, ce court aperçu de la question des anti-hormones éclaire pour nous au moins trois points :

— *du point de vue physiologique*, si l'hypothèse émise par COLLIP se confirmait, si l'hormone provoquait normalement, d'une manière constante, l'apparition dans le milieu intérieur d'anti-hormone, la théorie de la régulation hypophysaire des glandes endocrines perdrait une partie de sa valeur ;

— *du point de vue thérapeutique*, les anti-hormones deviennent des remèdes intéressants dans l'hyperpituitarisme et les hyperfonctionnements endocriniens qui en dépendent. Ainsi, l'anti-thyréo-stimuline constituerait le seul traitement logique de la maladie de Basedow, dans le cas où cette affection relèverait d'une hypersécrétion thyro-stimulante ;

— *du point de vue plus particulier de cette thèse*, l'existence des anti-hormones, au cas où celles-ci apparaîtraient spontanément dans le sang, nous oblige-

rait à de certaines réserves quant à l'interprétation de la réaction d'Aron : en effet, le test ne mesurerait plus la quantité absolue de stimuline, mais bien l'excès des stimulines sur les anti-hormones. Toutefois, il semble que la formation de ces substances soit surtout abondante dans certains syndromes cliniques, par exemple dans les hyperthyroïdies. Le test d'Aron garderait toute sa valeur dans les autres cas. De plus, en clinique, à ce sujet, on en est encore au stade des hypothèses. Enfin, divers auteurs ont montré que la *quantité d'anti-hormones contenue dans l'urine était toujours faible* par rapport à la quantité d'hormones. On dispose donc ainsi d'un moyen simple d'éviter les causes d'erreurs résultant de la présence dans le sang d'anti-hormones.

V. — L'HYPOPHYSE ET LES CENTRES MESENCEPHALIQUES

Nous avons vu comment la diminution du taux de thyroxine ou de folliculine sanguine augmentait la sécrétion préhypophysaire de thyreo ou de gonadostimuline ; comment l'augmentation du taux des hormones thyroïdiennes ou ovariennes diminuait la sécrétion des hormones préhypophysaires.

A côté de ce *mécanisme humoral* de régulation, il semble actuellement démontré qu'il existe un *processus neural*. Les deux systèmes peuvent fonctionner alternativement ou synergiquement ou se suppléer.

Située à la base du cerveau, tout contre les centres végétatifs de l'hypothalamus, l'hypophyse est en rapport avec ces centres physiologiquement également. Ceci a été prouvé par les travaux de M. Re-

my COLLIN de Nancy. Cet auteur a montré les quatre voies d'excrétion de la colloïde :

— *voie vasculaire d'abord*, la colloïde gagnant par les capillaires les sinus périhypophysaires ; c'est la voie habituelle des excrétions endocriniennes ;

— *voie céphalo-rachidienne* par l'intermédiaire du troisième ventricule ; M. ARON avait déjà constaté la présence, dans le liquide céphalo-rachidien, de stimulines ;

— la colloïde traverse le lobe nerveux, remonte de proche en proche le long de la tige pituitaire jusqu'aux noyaux végétatifs ; elle chemine dans les *gaines périvasculaires* ou dans les interstices des faisceaux de fibres nerveuses amyéliniques qui descendent du tuber vers l'hypophyse. Finalement on a pu la mettre en évidence dans certaines préparations en plein centre des noyaux gris de cette portion du mésencéphale ;

— enfin, il se fait un drainage de la sécrétion hypophysaire par la voie d'un véritable *système porte veineux* greffé sur les capillaires.

Venue du lobe antérieur, c'est peut-être la colloïde qui confère au lobe postérieur nerveux ses propriétés glandulaires : d'où la difficulté d'obtenir des extraits à action nettement définie.

Inversement, des noyaux supra-optique, para-ventriculaire, des noyaux latéraux du tuber, déjà en connexion avec les centres végétatifs sous-jacents du bulbe et de la moelle et avec le cortex, partent des faisceaux nerveux qui gagnent l'hypophyse. A côté de fibres centrifuges, sécrétrices, il y aurait des fibres centripètes, sensibles. •

On voit les relations étroites de l'hypophyse avec les centres mésencéphaliques. Si l'on veut bien considérer la multiplicité des fonctions du lobe antérieur d'hypophyse, le nombre des stimulines dé-

versées par elle dans le courant sanguin, si l'on admet le fait que toutes les hormones sont sécrétées par la même cellule : la cellule basophile, on comprendrait difficilement qu'une cellule glandulaire puisse s'adapter à des fonctions aussi différentes, dans des conditions aussi complexes, sans l'intervention du système nerveux, système plus parfait, aux réactions plus rapides.

Cette intervention du système nerveux dans le fonctionnement hypophysaire semble actuellement démontrée. Et il y a lieu de se figurer l'hypophyse « comme un complexe neuro-glandulaire où l'hypothalamus représente un centre supérieur du système végétatif, et où l'hypophyse commande par ses hormones aux autres glandes à sécrétion interne ». (MM. ROUSSY et MOSINGER : *Journées médicales Belges* ; Compte rendu de *Bruxelles-Médical*).

CHAPITRE II

TECHNIQUE ET LECTURE DU TEXTE

La technique du test préhypophysaire a été bien fixée et bien établie par M. ARON, de Strasbourg. Il y a un an à peine, en avril 1936, il la précisait encore dans un article du « Documentaire Médical ».

En juillet 1936, FRANCHEL, alors Interne du service du Docteur STÉVENIN, publiait dans « Clinique et Laboratoire » une description excellente de la réaction.

Nous-même, grâce à l'obligeance du Docteur STÉVENIN, nous avons appris dans son laboratoire de l'hôpital Beaujon à Clichy à lire les coupes de corps thyroïde ou d'ovaire de cobayes.

Que le test préhypophysaire ait une valeur pratique certaine pour établir la part hypophysaire d'affections endocriniennes, nous essaierons de le confirmer ou de l'infirmer par la suite.

Mais il faut dire dès maintenant — en empruntant les termes même de M. ARON : « qu'il ne s'agit pas encore d'une technique simple, à la portée de tous les laboratoires, mais d'une méthode histologique délicate, nécessitant une certaine expérience de la lecture des préparations et qui ne saurait revendiquer une précision comparable à celle d'une mesure physique ou d'un dosage ».

Le test d'Aron se fonde sur deux ordres de faits :

1° Le rein excrète les *thyreo* et les *gonado-stimu-*

lines. Celles-ci sont *présentes* dans l'*urine*. La quantité d'anti-hormone est au contraire insignifiante.

2° *L'activité fonctionnelle de la thyroïde et de l'ovaire d'un jeune cobaye de 3 à 4 semaines est à peu près nulle.*

Rappelons que ce repos fonctionnel se traduit histologiquement par :

- des vésicules de petite dimension.
- un épithélium plat dont les noyaux cellulaires sont de dimensions réduites,
- une colloïde dense, fortement colorable par l'éosine,
- l'absence de vacuoles au sein de cette colloïde.

Le parenchyme thyroïdien ainsi décrit est apte à subir des modifications notables dès l'apport de quantités moyennes ou importantes de thyreo-stimulines.

L'ovaire d'un cobaye de moins de 200 gr., se trouvant au stade de prématurité qui précède le premier cycle oestral, est caractérisé par :

- des follicules de de Graaf assez nombreux et de dimension notable,
- un antrum creusé au centre de chaque follicule,
- un ovule, petit et logé contre la paroi formée par la gaine thécale qui est de faible épaisseur.

C'est sur le follicule en voie de maturation que va agir la gonado-stimuline.

PRÉPARATION DE L'ANIMAL.

Les jeunes cobayes auront de préférence un poids de 160 à 200 gr. (au plus 220 gr), ce qui correspond à un âge de 20 à 25 jours. L'urine est prélevée le matin. On fait une injection sous-cutanée ou intrapéritonéale de 5 cm³ trois jours de suite.

Avec les réserves déjà signalées, on peut à la rigueur injecter 5 cm³ de sérum sanguin.

L'autopsie sera pratiquée le quatrième jour. On prélève corps thyroïde et ovaire. On note leurs poids respectifs. On les fixe. Le liquide employé est le suivant :

Sulfate de soude	10 gr.
Bichromate de potasse	25 gr.
Sublimé	50 gr.
Eau distillée	1000 cm ³

« Au moment de l'emploi, ajouter 7 % de formol commercial neutre. Après fixation pendant quelques heures et lavage à l'eau ordinaire, on traite les pièces par l'alcool à 75°, auquel on a ajouté de la teinture d'iode jusqu'à teinte acajou-foncée. Ensuite, les pièces sont traitées comme des pièces histologiques ordinaires » (FRANCHEL).

On sectionne suivant le grand axe. On colore à l'hémalun-éosine les coupes de 4 à 5 mus.

LECTURE DE LA RÉACTION.

CORPS THYROÏDE.

A. — POIDS ET VOLUME.

L'augmentation est difficile à préciser, car les variations du poids et du volume initiaux sont trop fréquentes d'un animal à un autre. On ne tient pas compte de ce résultat. Il faudrait employer une méthode analogue à celle utilisée dans les réactions biologiques de la grossesse, particulièrement dans celle de FRIEDMANN et BROUHA, et pratiquer avant les injections une incision exploratrice afin de noter le volume primitif des organes en cause.

B. — HISTOLOGIE.

Trois degrés à la réaction :

a) Les vésicules conservent leurs dimensions et leur aspect ; l'épithélium est plat, la colloïde est dense, très colorée, non vacuolisée, ou à peine. C'est le cas où l'urine contenait une faible quantité de thyro-stimuline. Nous dirons que le TEST D'ARON est DIMINUÉ.

(voir reproduction page 49).

b) L'épithélium est légèrement épaissi ; de « fines vacuoles de résorption » apparaissent au pourtour de la colloïde. Ces faits ne s'observent qu'au centre des deux lobes du corps thyroïde. Ces modifications correspondent à une quantité moyenne de thyro-stimuline, c'est-à-dire celle que l'urine d'un individu normal contient habituellement. TEST D'ARON NORMAL.

(voir reproduction page 49).

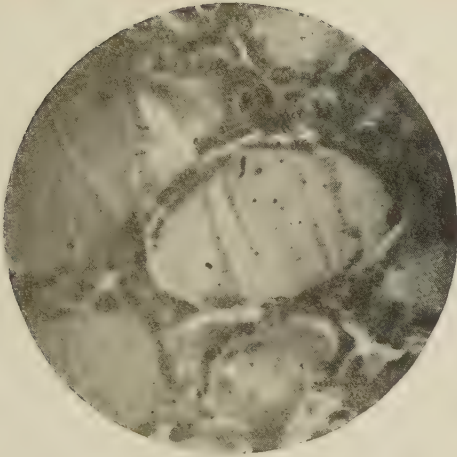
c) L'épithélium est hypertrophié et hyperplasié. Les cellules deviennent cubiques. La colloïde est mal colorée, très vacuolisée. A un fort grossissement on peut observer des figures de mitose. Ces modifications surtout visibles au centre s'observent aussi à la périphérie dans les réactions particulièrement intenses. Il y a dans ce cas excès de thyro-stimuline. TEST D'ARON AUGMENTÉ.

(voir reproductions page 50).

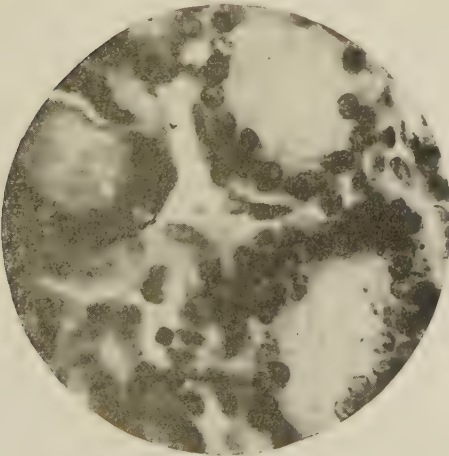
OVAIRE.

A. — POIDS ET VOLUME :

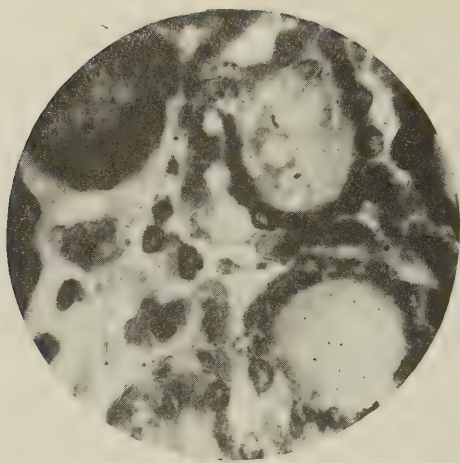
Mêmes remarques que pour la thyroïde.



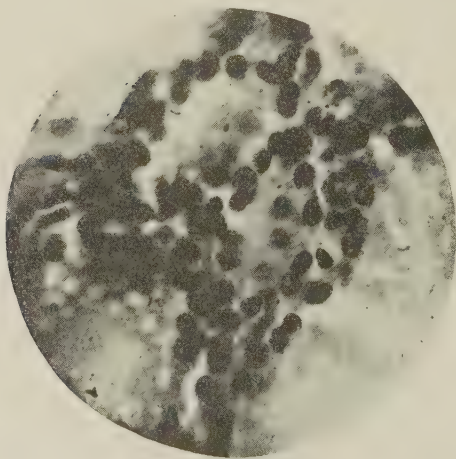
COUPE DE THYROÏDE. OBS. 13. TEST DIMINUÉ. *Épithélium de très faible épaisseur. Noyaux plats. Colloïde dense emplissant entièrement les vésicules. (Tous les clichés, objectif à immersion.)*



COUPE DE THYROÏDE. OBS. 110. TEST NORMAL. *Épithélium assez épais. Une vésicule de volume moyen avec, à la périphérie de la colloïde, quelques vacuoles.*



COUPE DE THYROÏDE. OBS. 17. TEST AUGMENTÉ.
Noyaux épithéliaux énormes. Une vésicule dont la paroi est très épaisse. Vacuoles de grandes dimensions.



COUPE DE THYROÏDE. OBS. 77. TEST AUGMENTÉ.
Noyaux très colorés et volumineux. Deux vésicules aplaties presque vides de colloïde ; une autre, avec grosses vacuoles périphériques.

B. — HISTOLOGIE :

Ici encore, trois cas peuvent se présenter :

a) les follicules sont de diamètre notable, creusés d'un antrum. Contre la thèque aplati, l'ovule. C'est l'aspect observé en dehors de toute injection. Taux de gonado-stimuline faible ou nul. TEST D'ARON DIMINUÉ ;

b) les follicules mûrs présentent un épaissement de leur thèque. Les moins évolués ne subissent aucune modification. Taux de gonado-stimuline normalement contenu dans l'urine. TEST D'ARON NORMAL ;

c) c'est ici que l'on observe l'atrésie folliculaire avec formation le plus souvent de faux corps jaunes : dégénérescence de la granulosa et de l'ovocyte ; tassement des cellules thécales en une couche dense ; rétrécissement de la cavité. Moins souvent, il y a constitution de pseudo-corps jaunes avec dégénérescence d'une partie de la granulosa et tassement en dedans de la thèque des cellules granuleuses intactes. Les gonado-stimulines sont en grande quantité dans l'urine. LE TEST D'ARON EST AUGMENTÉ.

Comme pour la thyroïde ce troisième cas peut présenter des degrés divers depuis un résultat légèrement augmenté jusqu'à une réaction très marquée.

Nous avons volontairement schématisé les aspects histologiques ci-dessus, laissant de côté les détails difficiles à lire que nous avons toutefois décrits au chapitre précédent à propos des injections d'extrait préhypophysaire.

Il resterait à décrire la réaction testiculaire chez le cobaye mâle. Mais l'interprétation des coupes étant très délicate, la réaction n'est pas utilisée. Il faut d'ailleurs remarquer que l'interprétation des coupes d'ovaire n'est pas non plus dénuée de diffi-

cultés, notamment dans les cas de réaction normale ou inférieure à la normale.

Aussi, en définitive, le moment important de la réaction sera la lecture des coupes de thyroïde et l'on laissera à la réaction ovarienne un rôle de contrôle.

Enfin, on conçoit que s'il est relativement facile de juger une réaction thyroïdienne augmentée, il l'est beaucoup moins d'apprécier les nuances qui séparent les aspects très voisins d'une réaction normale et d'une réaction légèrement diminuée.

DEUXIEME PARTIE

APPLICATIONS CLINIQUES

CHAPITRE PREMIER

CHEZ L'HOMME NORMAL

Le test préhypophysaire, tel qu'il a été défini et décrit dans la première partie, a été appliqué à la clinique. Les difficultés de l'interprétation histologique ne permettent pas sa pratique dans tous les laboratoires des services hospitaliers et, jusqu'à ce jour, c'est à Strasbourg et à Paris seulement que la réaction a été communément employée. Toutefois, il faut bien dire que c'est presque uniquement en pathologie que l'on s'est servi du test ou, tout au moins, que l'on a cherché à savoir si cette réaction traduisait véritablement un trouble du fonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. Chez l'homme normal, les recherches ont été poussées moins loin et l'on a souvent considéré celui-ci comme le simple témoin destiné à vérifier le fait connu qu'un taux de thyro-stimuline normal provoquait nécessairement une réaction thyroïdienne normale. Aussi ce chapitre sera-t-il bref et serons-nous obligés d'exposer ce qu'il y aurait à faire dans l'avenir, bien plus que ce qui a été fait dans le passé.

ENFANT NORMAL.

Le test d'Aron n'a pas été pratiqué, à notre connaissance, chez l'enfant normal. C'était donc ne pas vouloir tenir compte des fluctuations constantes du

fonctionnement hypophysaire au cours de la vie. Ce fait est d'autant plus regrettable que l'une des deux hormones en quelque sorte dosée par le test, la gonado-stimuline, est celle qui sans aucun doute est excrétée de la manière la plus irrégulière.

MM. BRINDEAU et HINGLAIS, SMITH et ENGLE, M. ARON, ont vu que la gonado-stimuline infantile n'avait pas d'action sur l'ovaire soit que l'hormone fût inactive, soit que sa quantité fût trop faible. WIRZ a précisé que l'hypophyse des enfants contient peu de gonado-stimuline A et pas du tout de gonado-stimuline B. C'est à la puberté, première étape vers l'état adulte, que la teneur en gonado-stimuline A s'accroît notablement et que la gonado-stimuline B apparaît. C'est dire l'intérêt qu'il y aurait à faire des réactions d'Aron en séries chez l'enfant normal. Comment interpréter en effet le test en pathologie, chez un myxœdémateux congénital par exemple, si l'on ne sait pas ce qu'il donnerait chez un sujet normal ? Quelle valeur pathologique pourrait avoir un test diminué, s'il l'est normalement chez l'enfant, consultant habituel des services d'endocrinologie ?

Mais le taux de thyro-stimuline est moins variable dans les humeurs, d'une époque de la vie à l'autre ; et le test d'Aron, comme on le sait, utilise de préférence l'action de la préhypophyse sur la thyroïde. Nous nous proposons de l'étudier ultérieurement chez l'enfant et de voir s'il peut traduire le bouleversement fonctionnel de l'hypophyse au cours de la puberté.

CYCLE MENSTRUEL.

La plupart des tests préhypophysaires ont été pratiqués chez des femmes. Ils se sont tous montrés normaux, mais ici encore ces résultats appellent des ré-

serve : en effet, l'urine ou le sérum a toujours été prélevé un jour quelconque ; il aurait été intéressant, semble-t-il, de pratiquer autant de réactions qu'il y a de jours dans le cycle menstruel. La teneur hormonale des humeurs varie constamment : à l'accroissement de la quantité de gonado-stimuline A, fait suite vers le quinzième jour une augmentation brusque de la sécrétion de gonado-stimuline B ; puis, les hormones ovariennes atteignant leur taux maximum, la teneur en hormones hypophysaires diminue, et ainsi de suite. On sait que le test préhypophysaire ne peut rendre compte des quantités respectives de gonado-stimulines A et B, mais il lui est possible d'évaluer les variations globales de ces hormones. Une telle étude n'aurait pas seulement un intérêt théorique, mais bien une valeur pratique, car les fluctuations physiologiques ajouteraient à la signification du test.

• GROSSESSE.

Le test préhypophysaire a été rarement pratiqué au cours de la grossesse, car on voit peu de femmes enceintes dans les services d'endocrinologie. Il est à prévoir que la réaction est alors toujours augmentée. Cependant, il serait bon à ce sujet de dissocier les deux résultats, thyroïdien et ovarien, du test : en effet, une telle conclusion ne peut s'appliquer logiquement qu'à l'action sur les ovaires. C'est ce que semble prouver une observation rapportée plus loin (*obs.* 27) : une femme porteuse d'un goître exophthalmique (affection qui habituellement trouble le test d'Aron) est enceinte de 7 mois : réaction thyroïdienne normale, réaction ovarienne illisible. Ainsi la maladie de Basedow n'ayant pas modifié la

réaction, l'état de gravidité ne paraît pas, lui non plus, influencer le résultat thyroïdien.

Par contre la quantité considérable de prolans placentaires que nous avons vu avoir, sinon une identité physiologique absolue, du moins une parenté chimique et pharmacologique étroite avec les gonado-stimulines hypophysaires (page 37), expliquerait aisément la réaction augmentée chez la femme enceinte.

De plus, le test d'Aron pratiqué parallèlement au cours de la grossesse et en dehors d'elle, dans des cas cliniques analogues, permettrait de constater s'il y a une différence de comportement général entre les hormones placentaires et hypophysaires.

MENOPAUSE.

Enfin, au cours de la ménopause, il serait intéressant d'étudier également le fonctionnement de l'hypophyse au moyen du test. Le mécanisme de la ménopause est mal connu. Mais, que l'on admette comme primitif l'épuisement de l'ovaire ou l'inhibition du centre sexuel primordial ou la modification de la fonction gonadotrope de la préhypophyse, il n'en reste pas moins que l'on connaît assez bien, depuis les travaux d'ASCHEIM et de ZONDEK, l'hormonémie de la ménopause ; à un stade d'hyperfolliculinémie succède un stade de diminution de la folliculine sanguine, puis une augmentation paradoxale des gonado-stimulines, surtout de la stimuline A, avec retour du fonctionnement hypophysaire à un état voisin de l'état infantile décrit au début de ce chapitre. Or, comme ASCHEIM et ZONDEK ont suivi l'évolution hormonale de la ménopause au moyen de la folliculinémie et des gonado-stimulines, mais avec une méthode différente pour les dernières de celle d'ARON,

on conçoit aisément l'importance capitale que prendraient ces résultats, si ceux du test préhypophysaire concordaient avec ceux des auteurs allemands.

Le mécanisme de « *l'âge critique masculin* » est encore plus mal connu que le précédent. On a vu précédemment que l'hormone préhypophysaire agissait surtout sur les cellules interstitielles. Le test d'Aron pourrait sans doute donner des indications au sujet de cette fonction hypophysaire et permettre un traitement efficace, puisque les cellules interstitielles tiennent la sexualité sous leur contrôle et qu'elles vieillissent les premières.

CHAPITRE II

EN PATHOLOGIE

I — GENERALITES

En réalité, les variations quantitatives du taux hormonal des humeurs de l'homme normal ne sont jamais considérables. Il suffit d'une modification minime de ce taux, impossible à déceler par les épreuves chimiques ou même biologiques, pour troubler le fonctionnement d'une glande utile à l'organisme. Au contraire, dans les conditions pathologiques les fluctuations de la sécrétion hormonale sont telles qu'elles provoquent un véritable dérèglement du système endocrinien ; on n'en veut pour preuve que les cas de la grossesse et de la môle hydatiforme : si importante que soit la quantité de prolans urinaires chez une femme enceinte, si précoces que soient les résultats donnés par les réactions biologiques, cette quantité d'hormones paraît faible en regard de celle habituellement trouvée au cours de la môle. Dans ces conditions, il était logique d'espérer reproduire sur les animaux ce même bouleversement glandulaire.

M. ARON propose d'étudier ainsi les troubles des deux fonctions thyroéo et gonado-stimulantes de l'hypophyse : c'est le test que nous avons précédemment décrit. Mais, cet auteur croit pouvoir tirer des réponses du test des conclusions se rapportant à l'en-

semble du fonctionnement préhypophysaire. Or, il ne s'agit pas d'une méthode d'application facile dont les résultats peuvent s'adapter à la clinique d'une manière simple et permettent de porter un jugement global sur l'activité des diverses fonctions du lobe antérieur de l'hypophyse.

Même si nous restons dans le domaine de l'hormone que le test étudie de façon claire et précise, les réponses appellent deux interprétations exactement opposées. Ainsi une augmentation de la thyro-stimuline peut être due à un hyperfonctionnement primitif de la préhypophyse de nature pathologique comme on peut tout aussi bien l'attribuer à une réaction physiologique de cette glande déterminée par un trouble initial non hypophysaire. Cette interaction endocrinienne dont nous avons développé les modalités au chapitre : *Données physiologiques*, vient étrangement compliquer le point de vue clinique de la question. Cependant il est des cas relativement faciles à côté de problèmes quasi-insolubles. Nous allons les schématiser rapidement dans un ordre de difficulté croissante.

L'interprétation du test est assez simple lorsque le trouble initial est thyroïdien. En effet la réaction mesure le taux de thyro-stimuline des urines, elle reproduit chez le cobaye l'état même que l'on suppose exister chez le malade ; d'autre part, on dispose de moyens puissants d'investigation du fonctionnement de la thyroïde, notamment du métabolisme basal ; on est donc à même de se faire une opinion sur les rapports des deux glandes et d'apprécier celle sur laquelle la thérapeutique devra agir.

Les troubles gonadiques primaires sont déjà *plus délicats à interpréter* : on se heurte en effet, de part et d'autre, à la dualité hormonale. Comment dire si le trouble primitif est folliculaire ou lutéinique, com-

ment savoir des deux gonado-stimulines, distinctes et inégalement solubles dans les humeurs de l'organisme, celle dont la sécrétion est diminuée ou augmentée ?

Les réactions paradoxales que peuvent donner les troubles primitifs d'une glande endocrine sont encore un point qu'il est nécessaire de préciser. On sait que l'ablation des ovaires avant l'arrêt complet de la croissance détermine un gigantisme ou une prolongation de la croissance au-delà du terme habituel. Plusieurs hypothèses ont été soulevées à ce propos : M. ARON dans la *Revue de puériculture* (1933), pensait qu'il fallait voir là un exemple nouveau du balancement entre les hormones ovariennes et les hormones hypophysaires ; l'absence de folliculine ou de lutéine dans le milieu intérieur provoquerait un excès de sécrétion hypophysaire qui retentirait sur la croissance par ses vertus propres ou par l'entremise de la thyroïde. C'est bien, ici encore, la même théorie qui consiste à penser qu'à un trouble endocrinien déterminé répond un hyperfonctionnement *global* de l'hypophyse. On tend maintenant à expliquer les faits en supposant que l'absence de puberté entraîne l'absence de frein à la sécrétion de l'hormone de croissance. Quoi qu'il en soit, le test pré-hypophysaire ne peut résoudre cette question sans expérience physiologique préalable et l'on conçoit que dans les affections analogues à cette castration précoce ou réalisant en clinique ce tableau, le test soit d'interprétation très difficile.

Enfin, *presque insolubles* sont les cas où le trouble initial qui entraîne une perturbation réactionnelle de l'hypophyse n'est pas glandulaire. Par exemple, une obésité par hyperalimentation peut déterminer une sécrétion exagérée de thyro-stimuline qui aurait pour but un hyperthyroïdisme destiné à réduire l'obé-

sité elle-même. On peut tenir le raisonnement inverse dans les cas de maigreur par restriction alimentaire qui logiquement s'accompagneraient d'hypo-fonctionnement thyroïdien : c'est peut-être dans ce sens d'ailleurs qu'il faut interpréter la diminution des métabolismes de base et généraux chez les jeûneurs (MM. LABBÉ et STÉVENIN). Mais la perturbation du test préhypophysaire ne sera nullement la preuve d'un trouble préhypophysaire primitif. Et lorsque les auteurs strasbourgeois devant une obésité avec test augmenté concluent avec la rigueur d'une équation à un hyperpituitarisme primitif, nous croyons au contraire que des preuves suffisantes n'ont pas encore été apportées.

II. — RECHERCHES ANTERIEURES

Peu d'auteurs ont pratiqué le test préhypophysaire en clinique. La raison tient au fait que, d'une part, la lecture des coupes histologiques n'est pas toujours facile et demande une certaine expérience, d'autre part, les résultats, comme nous venons de le voir, peuvent être d'interprétation plus ou moins délicate.

Les publications de M. ARON sur l'action de la préhypophyse sur la thyroïde et les ovaires sont nombreuses, mais elles relatent des faits qui, bien que d'incontestable valeur et riches de conséquences, sont d'ordre purement physiologique. C'est là un domaine beaucoup plus sûr que celui de la clinique.

Cependant, jusqu'à présent, certains syndromes endocriniens bien déterminés ont été étudiés à Strasbourg par MM. MERKLEN, ARON, et leurs collaborateurs. Ce sont les obésités segmentaires et diffuses, les maigreurs, les goîtres. Quant aux autres troubles, notamment les troubles génitaux, rien n'a été publié, à notre connaissance, à ce sujet. M. ARON dit bien dans le « Documentaire Médical » d'avril 1936, qu'à la question : Une insuffisance génitale est-elle primitive ou secondaire à une insuffisance fonctionnelle de la préhypophyse ? Le test préhypophysaire permet de répondre : s'il est diminué, insuffisance hypophysaire primitive ; augmenté, insuffisance génitale primitive. Mais aucune observation n'a encore été apportée à ce propos.

Obésité, maladie de Dercum. S.M.H., 26 mai 1933 et 25 octobre 1935. MERKLEN, ARON, ISRAEL et JACOB.

Ces auteurs rapportent cinq observations de maladie de Dercum au cours de ces deux communications. Ce sont des femmes obèses authentiques (l'une a pesé 153 kg. pour une taille de 1 m. 56) avec masses graisseuses douloureuses. Chez deux d'entre elles, il a été permis de vérifier histologiquement l'hyperfonctionnement hypophysaire. Les cinq avaient un test préhypophysaire très augmenté. Les auteurs concluent, sauf dans un cas où il y avait dégénérescence kystique des ovaires (et par suite absence de folliculine, d'où neutralisation nulle de la thyro-stimuline), à un hyperfonctionnement du lobe antérieur.

Dans leur deuxième communication à la S.M.H., ils reprennent, « la maladie de Dercum n'étant qu'une forme particulière d'obésité, la question déjà souvent discutée de l'intervention de l'hypophyse au cours des obésités ». Ils éliminent les obésités thyroïdiennes, et celles qui sont associées au diabète.

Dix-sept observations d'obésité sont citées concernant douze femmes et cinq hommes. La réaction d'ARON a donné dans les dix-sept cas un résultat positif. Voici en résumé leurs conclusions :

— Comme dans la maladie de Dercum, les femmes sont plus sujettes à l'obésité que les hommes.

— Chez neuf femmes, l'apparition de l'obésité ou son accroissement brusque a coïncidé avec la ménopause. Or, à ce moment, la sécrétion de gonado et de thyro-stimuline préhypophysaire est augmentée, nous l'avons vu plus haut. La question se pose donc pour nous de savoir si le test préhypophysaire augmenté n'est pas le témoin de la réaction physiologique de l'hypophyse au stade oligo-hormonal ovarien, plutôt que la preuve de la nature hypophysaire de l'obésité.

— Plusieurs des sujets observés se sont plaints de céphalée. Or, pour deux femmes, cette céphalée a cédé lors d'une grossesse. MM. MERKLEN et ARON se

demandent avec juste raison si elle n'est pas de nature hormonale et si sa disparition transitoire ne s'explique pas par le fait que la sécrétion des stimulines hypophysaires est diminuée pendant l'état de gravidité.

— Ces sortes d'obésités ont parfois un caractère familial.

— Dans les dix-sept cas il n'y a jamais eu d'anomalies radiologiques de la selle turcique.

L'unanimité des réponses positives prouve la fréquente origine hypophysaire de l'obésité, grâce au secours de la biologie.

Maigreurs, S.M.H., 2 novembre 1936. Les mêmes.

Ici encore l'origine préhypophysaire n'est recherchée qu'au cas où d'autres dysfonctions glandulaires n'ont pas été trouvées. Sur treize observations, douze tests inférieurs à la normale contre un augmenté.

L'hypofonctionnement hypophysaire est confirmé par des dysménorrhées ou des aménorrhées que n'expliquent aucune lésion génitale.

Dans deux de ces observations nous relevons malheureusement une hyperthyroïdie qui suffirait à légitimer la maigreur et la diminution du test par réaction secondaire. Parmi les autres, nous en voyons aussi plusieurs qui concernent des femmes « entrées de leur propre gré dans le domaine de la pathologie », comme il convient habituellement en matière de maigreur.

Hyperthyroïdie avec hyperfonctionnement de l'hypophyse. S.M.H., 23 juin 1933. Les mêmes.

MM. MERKLEN et ARON apportent deux cas de maladie de Basedow avec M. B. voisin de + 50 %, et dont la réaction d'Aron était diminuée. Par contre, ils citent deux observations fort intéressantes ;

— M. K..., 48 ans, présente du tremblement, il est émotif, légèrement obèse. La radioscopie révèle un goître plongeant. Le M B est de + 37 % à deux reprises. La selle turcique a un aspect normal. Test préhyp. +.

Par irradiations de l'hypophyse, on obtient amélioration et même disparition des signes d'hyperthyroïdie.

— Mme E..., 56 ans, consulte pour un amaigrissement de 35 kgs en 1 an. Elle a un goître et se plaint de troubles digestifs. M B : + 50 %. Test d'Aron + +. Malgré la réserve à apporter à ce résultat en raison de la période ménopausique dans laquelle se trouve la malade, on entreprend des irradiations hypophysaires. Résultat : le poids passe de 45 à 49 kgs. Le M B descend à + 20 %. Les troubles digestifs disparaissent. Le test d'Aron devient normal ou inférieur à la normale.

Donc à côté de cas nombreux (car les deux premiers ne sont pas isolés) d'hyperthyroïdie primitive, en voici deux autres où l'origine hypophysaire de la maladie de Basedow paraît vraisemblable. Les auteurs concluent ainsi à l'intérêt de la réaction d'Aron pour l'institution d'un traitement étiologique.

Telles sont les recherches cliniques entreprises jusqu'à ce jour à propos du test préhypophysaire. Nous avons essayé de les résumer aussi fidèlement que possible.

III. — RECHERCHES PERSONNELLES

Voici les cent douze observations résumées de malades hospitalisés ou venus à la consultation du service du Docteur STÉVENIN à l'hôpital Beaujon, de mars 1934 à janvier 1937, malades pour lesquels la suspicion d'une atteinte hypophysaire a incité à pratiquer le test préhypophysaire. Nous les avons classées d'après le syndrome endocrinien auquel elles appartenaient. Nous avons cherché d'autre part à mettre en évidence:

a) les affections où le test était le plus souvent modifié ;

b) la fréquence relative d'autres troubles endocriniens associés;

c) les résultats des autres tests;

d) pour chaque syndrome nous avons répété les observations déjà relevées sous d'autres rubriques (mais en caractères différents) à propos de troubles plus marqués.

e) nous avons groupé dans chaque catégorie les réactions augmentées, normales, diminuées.

N. B. — Nous désignons par les lettres T P le test préhypophysaire. Pour simplifier, les signes + et — signifient augmenté ou diminué. Lorsqu'il n'est pas spécifié s'il s'agit de la réaction thyroïdienne ou ovarienne, c'est que les résultats concordaient ou que la coupe d'ovaire n'a pas été lue (difficulté ou absence d'ovaire).

A. — Observations résumées

1. SYNDROME ADIPOSO-GÉNITAL

OBS. 1. — Col..., garçon de 12 ans. Syndrome adiposogénital. 1 m. 48; 59 kgs. A toujours été gros. Testicules petits et ectopiques. MB — 9 %. TP. (23-5-34) +.

OBS. 2. — Boc..., garçon de 11 ans. Syndrome adiposogénital. 1 m. 37; 44 kgs. Ectopie testiculaire. Bourses et verge petites. Enurésie. MB normal. TP (21-2-34) +.

OBS. 3. — Bar..., fillette de 9 ans. Syndrome adiposogénital. Hypothyroïdie. Frilosité. Tendance nette à l'acrocyanose. Cholestérol sanguin 2 gr. 02. MB — 23 %, — 31 %. TP (15-1-36) +.

OBS. 4. — Av..., garçon de 13 ans. Adiposo-génital. Goître avec hyperthyroïdie. 43 kgs. MB + 23 %. TP (1-5-34) normal.

OBS. 5. — Lef..., garçon de 14 ans. Adiposo-génital. Un testicule ectopique. MB — 16 %. Ergographe : 80-62-46. Interférométrie : hyperfonctionnement hypophysaire. TP deux fois normal.

OBS. 6. — Bou..., homme de 25 ans. Syndrome adiposogénital. 1 m. 83; 115 kgs. Acromégalie. Obésité ne remontant qu'à quatre mois. Atrophie testiculaire. Idées de suicide. Selle turcique petite. MB normal. TP (30-12-35) normal.

OBS. 7. — Lem..., garçon de 12 ans. Adiposo-génital. 56 kgs. Pilosité faible. Voie puérile. Testicules à l'anneau inguinal. MB + 8 %. TP (25-10-35) normal.

OBS. 8. — Tou..., garçon de 13 ans. Adiposo-génital, hérédo-syphilitique. Ectopie testiculaire. MB + 4 %. TP (14-5-34) +. Après traitement anti-syphilitique et après androsthénol, TP (10-34) normal.

OBS. 9. — Boi..., garçon de 12 ans. Adiposo-génital. 58 kgs. Un testicule normal, l'autre en ectopie. Chorée à 10 ans. A ce moment-là, M B — 35 %. En février 34, M B — 6 %. T P —.

OBS. 10. — Car..., garçon de 13 ans 1/2. Adiposo-génital. 1 m. 58; 61 kgs. M B — 13 %. T P (29-6-36) — (après deux injections seulement); (16-11-36) —.

OBS. 11. — Det... homme de 45 ans. Adiposo-génital. Interférométrie : hypophyse totale 2,6; thyroïde 2,8; thymus 2,6; testicules 4; surrénale 3,4. M B + 5 %. T P (10-4-35) —.

OBS. 12. — Cor..., garçon de 12 ans. Adiposo-génital. 1 m. 40; 54 kgs. Tumeur blanche du genou gauche avec ankylose. Verge et testicules petits. M B — 27 %. T P (23-10-36) —. Traité par injections d'extrait hypophysaire; au bout d'un mois : a maigri d'un kg. 1/2. M B — 15 %. T P (28-12-36) normal.

OBS. 13. — Br..., garçon de 13 ans. Syndrome adiposo-génital. 55 kgs. Parents obèses. Acrocyanose. Angle d'impédance : stimuler hypophyse et testicules. M B — 27 %. T P (24-7-36) —.

OBS. 14. — Ch..., jeune homme de 16 ans. Adiposo-génital. M B — 18 %. T P (5-10-36) —.

OBS. 15. — Fra..., garçon de 14 ans. Adiposo-génital. 56 kgs. Verge petite. Frilosité, troubles de la mémoire. T P (11-1-37) —.

OBS. 16. — Le T..., femme de 29 ans. Syndrome adiposo-génital. Règles peu abondantes et retardées. M B + 31 %. T P (23-11-36) —.

OBS. 48. — Pib..., femme de 30 ans. Obèse. Règles insuffisantes. Acrocyanose. M B — 8 %. T P (30-7-35) +.

OBS. 49. — Rég..., femme de 21 ans. 69 kgs. Règles insuffisantes et retardées. M B + 18 %. T P (30-12-35) +.

OBS. 50. — *Mor...*, homme de 36 ans. 111 kgs. Organes génitaux petits. *MB* + 19 %. *TP* (11-3-36) + +.

OBS. 53. — *Mas...*, femme de 26 ans. 1 m. 56; 72 kgs. Obésité localisée. Règles de moins en moins abondantes. *MB* + 3 %. *TP* (7-11-36) +.

OBS. 54. — *Bre...*, femme de 25 ans. 89 kgs. Règles peu abondantes. *MB* + 11 %. *TP* (7-11-36) +.

OBS. 59. — *Coa...*, femme de 52 ans. Castrée bilatérale. *MB* + 11 %. *TP* (24-3-36) normal.

OBS. 60. — *St P...*, homme de 42 ans. Obèse tuberculeux castré. *MB* + 11 %. *TP* (24-3-36) normal.

OBS. 62. — *Fl...*, garçon de 13 ans. 1 m. 48; 50 kgs. Organes génitaux petits. *MB* + 3 %. *TP* normal.

OBS. 65. — *Ban...*, femme de 32 ans. 115 kgs. Aménorrhée. *MB* + 10 %. *TP* à deux reprises normal.

OBS. 66. — *Ver...*, femme de 56 ans. 98 kgs. *MB* + 10 %. *TP* (8-1-36) normal.

OBS. 70. — *Laf...*, femme. Obèse hystérectomisée. *TP* (26-7-35) normal.

OBS. 71. — *Lav...*, femme de 37 ans. 96 kgs. Règles insuffisantes. *MB* normal. *TP* (18-12-36) normal.

OBS. 72. — *Geo...*, femme de 21 ans. Obèse. Règles courtes, retardées, insuffisantes. *MB* + 6 %. *TP* (5-35) —.

2. GIGANTISME. ACROMÉGALIE. MALADIE DE CUSHING

OBS. 17. — *C...*, garçon de 15 ans. Gigantisme. 1 m. 86. Extrémités très développées Légère scoliose. Ergogramme normal. Interférométrie : hyperfonctionnement hypophysaire et thyroïdien. *MB* + 12 %. *TP* (25-3-36) + +.

OBS. 18. — *Naf...*, garçon de 10 ans. Gigantisme évolutif. 1 m. 55; 29 kgs. *MB* + 41 %. *TP* (27-11-36) normal.

OBS. 19. — Wat..., femme de 26 ans. Acromégalie. Pilo-sité très développée; peau épaisse. Goître. Bien réglée. T A 15-8 1/2. Examen ophtalmologique négatif. M B + 13 %. T P (20-5-36) + .

OBS. 17. — C... *Acromégalie et gigantisme. T P (25-3-36) + + .*

OBS. 24. — Par..., femme de 51 ans. *Acromégalie et goître. M B + 71 %. T P (7-7-34) + + .*

OBS. 6. — Bou..., homme de 25 ans. *Acromégalie et syndrome adiposo-génital. M B normal. T P normal.*

OBS. 20. — Rud..., homme de 32 ans. Maladie de Cushing. Obésité. Vergetures abdominales. Frigidité. Hémianopsie. Pas d'acromégalie mais glycosurie. Radiographie hypophysaire normale. Glutathion 211 mgr. M B deux fois normal. T P (19-2-36) — — (thyroïde); normal (ovaire).

3. AFFECTIONS THYROIDIENNES. A. MALADIE DE BASEDOW

OBS. 21. — Tre..., femme de 35 ans. Goître exophtalmique. Pouls à 132. Vagotonie. Aménorrhée. M B + 91 %. T P (2-11-36) + .

OBS. 22. — Sou..., femme de 26 ans. Goître exophtalmique. Pouls instable. R. O. C. 96-84-96. Irrégulièrement réglée. M B + 120 %. T P à deux reprises + — . Après thyroïdectomie, M B + 64 %, puis + 38 %. T P à peine — pour la thyroïde, normal pour l'ovaire.

OBS. 23. — Pre..., femme de 25 ans. Goître avec hyperthyroïdie. Pouls à 104. Irrégulièrement réglée, un jour, et peu abondamment. Ergogramme normal. M B + 50 %. T P (13-7-34) + + .

OBS. 24. — Par..., femme de 51 ans. Goître avec M B à + 71 %. Acromégalie concomitante. T P (7-7-34) — — .

OBS. 25. — B..., fillette de 13 ans. Goître infantile avec hyperthyroïde. Corps thyroïde volumineux depuis le pre-

mier âge. Pouls à 120. Légère exophtalmie. M B + 24 %. T P (10-34) normal.

OBS. 26. — Big..., femme de 40 ans. Maladie de Basedow. Pouls à 130. R O.C. 132-96-132. Règles courtes et très peu abondantes. M B + 45 %. T P (9-12-36) normal.

OBS. 27. — Pro..., femme de 32 ans. Goître avec hyperthyroïdie et grossesse au terme de 7 mois. Dit avoir toujours eu un goître, mais augmentation de volume récente. Traitée pour syphilis. Interférométrie : thyroïde 2,6; goître basedow 3,4; goître colloïde basedowifié 4,4; goître colloïde 5,2. M B + 21 %. T P (7-5-35) normal.

OBS. 28. — Cha..., homme de 36 ans. Goître exophtalmique. M B + 32 %. T P (5-11-35) normal.

OBS. 29. — Del..., femme de 27 ans. Maladie de Basedow, mais exophtalmie légère et, paraît-il, congénitale. Règles peu abondantes. M B + 60 %, puis + 102 %. T P (7-5-34) normal.

OBS. 30. — Aud..., femme de 59 ans. Goître exophtalmique. M B + 38 %. T P (12-36) — —.

OBS. 31. — Lau..., femme de 48 ans. Goître exophtalmique. Tachyarythmie. Règles irrégulières, peu abondantes. M B + 18 %. T P (7-1-36) : thyroïde, — ; ovaire, normal.

OBS. 32. — Tra..., homme de 28 ans. Goître avec hyperthyroïdie. M B + 49 %. T P (6-5-35) —.

OBS. 33. — Van..., femme hypertendue. Goître toxique. T. A. : 27-15. Glycémie 0,90. M B + 47 %. T P (21-11-35) —.

OBS. 34. — Co..., femme de 24 ans. Maladie de Basedow. Nombreux troubles concomitants : diabète, aménorrhée, obésité (1 m. 70; 91 kgs); cataracte double. Glutathion 92 mgr. M B + 46 %. T P —.

OBS. 35. — Qua..., homme de 38 ans. Maladie de Basedow. Polyurie (6 litres). Selle turcique normale. Gluta-

thion 140 mgr. M B + 36 %, + 17 %, + 76 %. T P deux fois diminué.

OBS. 36. — Del..., femme de 28 ans. Maladie de Basedow. M B + 26 %. R. O. C. 120-72-120. Insuffisamment réglée. T P (18-5-36) —.

B. — HYPERTHYROIDIE

OBS. 37. — Dem..., fillette de 11 ans. Hyperthyroïdie simple avec légère exophtalmie. Pouls à 100. Ergogramme normal. M B + 21 %. T P (12-10-35) +.

OBS. 38. — Cot..., femme de 25 ans. Hyperthyroïdie. Sympathicotonie : 72.96.72. Ergogramme diminué. M B + 23 %. T P (10-2-35 et 20-7-36) + +.

OBS. 18. — Naf..., garçon de 10 ans. Gigantisme évolutif. M B + 41 %. T P (27-11-36) normal.

OBS. 39. — Man... Hyperthyroïdie. M B + 81 %. T P (5-7-36) —.

OBS. 76. — Tes..., femme de 53 ans. Obèse hypertendue. M B + 37 %. T P (7-2-36) —.

C. — GOÎTRE SIMPLE

OBS. 40. — Ta..., femme de 18 ans. Goître. Céphalée. Légère modification de la selle turcique. T P (10-6-36) + (thyroïde), normal (ovaire).

OBS. 41. — Léo..., femme de 26 ans. Goître simple depuis 6 ans. Hypertrichose. Oligoménorrhée. Angle d'impédance : ovaire à stimuler. R. O. C. normal. M B + 5 %. T P (26-5-36) + + (thyroïde), normal (ovaire).

OBS. 42. — Diz..., fillette de 13 ans. Goître sans hyperthyroïdie. Caractère héréditaire. M B + 3 %. T P (23-4-36) +.

OBS. 89. — *Hei...*, femme de 34 ans. *Polyménorrhée*. *Goître ancien*. *MB* + 10 %. *TP* (1-12-36) normal.

OBS. 85. — *Nav...*, femme de 35 ans. *Aménorrhée*. *Syphilis*. *Goître adénomateux*. *MB* normal. *TP* (20-11-36) —.

D. — EXOPHTALMIE NON BASEDOWIENNE

OBS. 43. — *Hed...*, jeune fille de 16 ans. Ni goître, ni tremblement, ni tachycardie, tout au moins permanente. Régulièrement réglée. Vagotonie. *MB* + 7 %. *TP* (7-3-36) +. Irradiations hypophysaires (7 au 24 mars) : légère diminution de l'exophtalmie. *TP* (21-4-36) normal.

E. — MYXŒDÈME

OBS. 44. — *Fré...*, garçon de 7 ans 1/2. Frilosité. Acrocyanose. Retard intellectuel. *MB* - 32 %. *TP* (30-7-34) ++.

OBS. 45. — *Log...*, petite fille de 6 ans. Myxœdème congénital. Poids de naissance 4 kgs 400. Malformations congénitales, cardiopathie. *TP* (1-12-34) normal.

OBS. 46. — *Cro...*, femme de 42 ans. Insuffisance thyroïdienne et surrénale. R. O. C. 96.108.96. Glycémie 0 gr. 70. Glutathion 155 mgr. *MB* - 21 %. *TP* (10-4-35) —. Améliorée par antelobine, extraits thyroïdiens et surrénaux, cystéine.

OBS. 90. — *F...*, fillette de 8 ans. Aspect myxœdémateux. Acrocyanose. Absence de développement. *MB* - 17 %. *TP* (3-4-34) +.

4. OBÉSITÉ

OBS. 47. — *Cla...*, femme de 21 ans. Obèse de 148 kgs. Caractère héréditaire de l'obésité. Normalement réglée. *MB* + 25 %. *TP* (7-7-36) +.

OBS. 48. — Pib..., femme de 30 ans. Obèse. Règles peu abondantes. Acrocyanose. MB — 8 %. TP (30-7-35) +.

OBS. 49. — Rég..., femme de 21 ans. Obèse de 69 kgs. Règles retardées et insuffisantes. Hypertension : 17.11. MB + 18 %. TP (30-12-35) +.

Interférométrie : hyperfonctionnement hypophysaire et thyroïdien.

OBS. 50. — Mor..., homme de 36 ans. Obésité de 111 kgs. Organes génitaux inférieurs à la normale. Glutathion 201 mg. MB + 19 %. TP (11-3-36) + +.

OBS. 51. — Lag..., garçon de 11 ans. 1 m. 44; 57 kgs. Pesait 4 kgs à sa naissance. Organes génitaux normaux. MB — 13 %. TP (6-35) +.

OBS. 52. — Ard..., garçon de 13 ans 1/2; 48 kgs. Testicules bien développés. Interférométrie : trouble de la surrénale. MB + 6 %. TP (1-12-34) +.

OBS. 53. — Mas..., femme de 26 ans. 1 m. 56; 72 kgs. Obésité localisée. Règles de moins en moins abondantes depuis 4 ans. Système pileux peu développé. Léger tremblement. Corps thyroïde un peu volumineux. Glycémie : 0 g. 87. MB + 3 %, puis + 20 %. TP (7-11-36) +.

OBS. 54. — Bre..., femme de 25 ans. Obèse de 89 k. 700. Règles peu abondantes. Glycémie : 0 gr. 85. MB + 11 %. TP (7-11-36) +.

OBS. 55. — Ric..., fillette de 13 ans. Obésité de 65 kgs remontant à la date d'installation des règles. Irrégulièrement réglée. MB + 4 %. TP (27-4-34) +.

OBS. 56. — Tas..., femme de 26 ans. Obésité de 110 kgs remontant à l'âge de 24 ans. Trop abondamment réglée. B. W. + + +. MB + 3 %. TP (19-6-35) +.

OBS. 57. — Car..., fillette de 8 ans 1/2. 36 kgs. Frilosité. MB — 28 %. TP (19-6-36) +.

OBS. 58. — Gio..., petite fille de 5 ans. 1 m. 12; 27 kilogrammes 350. MB — 22 %. TP (20-3-34) + + .

OBS. 59. — Coa..., femme de 52 ans. Obésité apparue à la suite d'une castration bilatérale à 18 ans. MB — 2 %. TP (10-1-36) normal.

OBS. 60. — St P..., homme de 42 ans. Obésité chez un tuberculeux. Tuberculose pulmonaire et rénale. Castration bilatérale. T. A. 23-15. MB + 11 %. TP (24-3-36) normal.

OBS. 61. — Sté..., fillette de 9 ans. 1 m. 26; 39 kgs. (Normalement à 9 ans : 1 m. 19; 24 kgs). MB — 6 %. TP (27-4-36) normal.

OBS. 62. — Fl..., garçon de 13 ans. 1 m. 48; 50 kgs. (Normalement : 1 m. 37; 30 kgs). Organes génitaux inférieurs à la normale. MB + 3 %. TP (15-4-36) normal.

OBS. 63. — Del..., femme de 16 ans. Obèse de 92 kgs. Hyperpilosité. Normalement réglée. R. O. C. 64.64.64. MB — 3 %. TP (8-1-37) normal.

OBS. 64. — Va..., jeune homme de 16 ans 1/2. Obèse (a grossi de 20 kgs en dix mois). Organes génitaux normaux. Polyurie. Narcolepsie. MB — 12 %. TP (3-4-36) normal.

OBS. 65. — Ban..., femme de 32 ans. Obésité de 115 kgs. Aménorrhée remontant à un an. MB + 10,8 %. TP à deux reprises normal.

OBS. 66. — Ver..., femme de 56 ans. Obèse de 98 kgs. Selle turcique normale. Interférométrie : hyperpituitarisme. MB + 10 %. TP (8-1-36) normal.

OBS. 67. — Pi..., femme de 23 ans. Obésité de 112 kgs remontant à dix-huit mois. Augmentation de 9 kgs dans les trois derniers mois. Régulièrement réglée. MB + 5 %. TP (7-7-36) normal.

OBS. 68. — A..., femme de 61 ans. Obésité. Interférométrie : hyperfonctionnement de l'hypophyse totale. Hypofonctionnement de la surrénale. Glutathion 150 mg. Ergo-

gramme normal. M B + 9 %. T P (à deux reprises) normal.

OBS. 69 — Cap..., jeune femme de 17 ans. Obèse de 92 kgs. Suralimentation. Régulièrement réglée. M B — 15 %. T P (2-12-35) normal.

OBS. 70. — Laf..., femme obèse. Hystérectomie ancienne. Légère insuffisance thyroïdienne et surrénale. Vagotonique. T P (26-7-35) normal.

OBS. 71. — Lav..., femme de 37 ans. Obèse de 96 kgs. T. A. : 21-15. Insuffisamment réglée. M B normal. T P (18-12-36) normal (thyroïde) diminué (ovaire).

OBS. 72. — Geo..., femme de 21 ans. Obèse. A pris 25 kgs en un an. Règles courtes, retardées, insuffisantes. M B + 6 %. T P (5-35) —.

OBS. 73. — Rou..., femme de 63 ans. Obèse de 105 kgs. A même pesé 119 kgs, après hystérectomie en 1929. Masses adipeuses douloureuses. Maladie de Dercum possible. M B + 6 %. T P (21-12-36) —.

OBS. 74. — Der..., fille de 15 ans. 1 m. 55; 72 kgs. Selle turcique radiologiquement normale. M B — 6 %. T P (7-3-36) —.

OBS. 75. — For..., femme de 24 ans. Obèse de 86 kgs. M B + 4 %. T P (20-2-36) —. Après traitement par antelobine et dinitra, amaigrissement de 7 kgs et T P (19-6-36) +.

OBS. 76. — Tes..., femme de 53 ans. Obèse hypertendue. 110 kgs. T. A. : 23-11. M B + 37 %. T P (7-2-36) —.

OBS. 88. — D'A..., femme de 24 ans. Augmentation de poids de 8 kgs. Dysménorrhée. M B — 10 %. T P —.

MAIGREUR

OBS. 77. — Cha..., fillette de 14 ans 1/2. Maigreux. Amaigrissement de 14 kgs en un an. Anorexie. Tristesse. Atrophie musculaire. Aménorrhée. Glycémie : 0 gr. 60.

Interférométrie : dysfonctionnement ovarien et surrénal. Selle turcique radiologiquement normale. Poids (30-1-37) 32 kgs 200. MB — 26 %. TP (26-11-36) ++. (15-12-36) +.

OBS. 78. — D..., jeune femme de 18 ans. Amaigrissement de 9 kgs en six mois. Anorexie marquée. Règles normales. Vagotonie. MB — 5 %. TP (29-7-36) —.

5. TROUBLES GÉNITAUX. A. AMÉNORRHÉE

OBS. 79. — Cre..., femme de 37 ans. Aménorrhée survenue à 30 ans chez une femme normalement réglée. Pilo-sité pubienne faible. Céphalée, troubles digestifs. MB — 3 %. TP (5-11-35) +.

OBS. 80. — Pel..., femme de 22 ans. Aménorrhée depuis trois ans. Frilosité, acrocyanose, engelures. Légère obésité. MB + 11 %. TP +.

OBS. 81. — Mai..., femme de 30 ans. Ménopause artificielle. R. O. C. normal. Troubles vaso-moteurs. TP (21-5-35) +

OBS. 54. — Bre..., femme de 25 ans, obèse de 89 k. 700. Règles peu abondantes. MB + 11 %. TP (7-11-36) +.

OBS. 21. — Tre..., femme de 35 ans. Goître exophtalmique. Aménorrhée. MB + 91 %. TP (2-11-36) +.

OBS. 82. — Pib..., femme de 19 ans. Aménorrhée, anorexie mentale. Acrocyanose. Vagotonique. Glutathion : 86 mgr. MB + 7 %. TP (11-10-35) normal.

OBS. 65. — Ban..., femme de 32 ans. Obésité de 115 kgs. Aménorrhée remontant à un an. MB + 10,8 %. TP deux fois normal.

OBS. 83. — Hiv..., jeune femme de 16 ans. Réglée à 14 ans 1/2 puis deux fois à un an d'intervalle. MB + 15 %. TP (13-10-36) —.

OBS. 84. — To..., femme de 17 ans. Aménorrhée. Réglée

à 12 ans, d'abord régulièrement, puis règles espacées. Amaigrissement. *MB* — 7 %. *TP* (2-6-34) —. Traitement par antelobine et extraits thyroïdiens : réapparition des règles. Depuis, régulièrement réglée.

OBS. 85. — Nav..., femme de 35 ans. Aménorrhée depuis six mois. Cataracte double. Goître adénomateux. Traitement antisiphilitique. *MB* normal. *TP* (20-11-36) —.

OBS. 34. — Co..., femme de 24 ans. Maladie de Basedow, diabète, obésité, aménorrhée. *MB* + 46 %. *TP* —.

B. — OLIGOMÉNORRHÉE

OBS. 48. — Pib..., femme de 30 ans. Obèse. Acrocyanose. Règles peu abondantes. *MB* — 8 %. *TP* (30-7-35) +.

OBS. 49. — Rég..., femme de 21 ans. Obèse. Règles retardées et insuffisantes. *MB* + 18 %. *TP* (30-12-35) +.

OBS. 53. — Mas..., femme de 26 ans. Obésité localisée. Règles de moins en moins abondantes depuis 4 ans. *MB* + 3 %, + 20 %. *TP* +.

OBS. 55. — Ric., fillette de 13 ans. Obésité remontant à la date d'installation des règles; irrégulièrement réglée. *MB* + 4 %. *TP* +.

OBS. 22. — Sou..., femme de 26 ans. Goître exophtalmique. Irrégulièrement réglée. *MB* + 120 %. *TP* à deux reprises ++.

OBS. 23. — Pré..., femme de 25 ans. Goître avec hyperthyroïdie. Irrégulièrement réglée, un jour, et peu abondamment. *MB* + 50 %. *TP* (13-7-34) ++.

OBS. 41. — Léo..., femme de 26 ans. Goître simple. Oligoménorrhée. *MB* + 5 %. *TP* (26-5-34) ++ (thyroïde) normal (ovaire).

OBS. 86. — Bug..., femme de 35 ans. Dysménorrhée. Règles toutes les trois semaines et une seule journée. Névro-

pathe. R. O. C. 72.72.72. MB — 11 %. TP (13-1-36) normal.

OBS. 87. — Lou..., femme de 24 ans. Dysménorrhée. Règles courtes, peu abondantes. MB + 5 %. TP (22-1-36) normal.

OBS. 71. — Lav..., femme de 37 ans. Obèse insuffisamment réglée. MB normal. TP (18-12-36) normal (thyroïde), diminué (ovaire).

OBS. 26. — Big..., femme de 40 ans. Maladie de Basedow. Règles courtes et très peu abondantes. MB + 45 %. TP (9-12-36) normal.

OBS. 29. — Del..., femme de 27 ans. Maladie de Basedow. Règles peu abondantes. MB + 60 %, + 102 %. TP (7-5-34) normal.

OBS. 88. — D'A..., femme de 24 ans. Dysménorrhée. Règles de moins en moins abondantes, irrégulières. Augmentation de poids de 8 kgs en peu de temps. Frilosité des extrémités. MB — 10 %. TP —.

OBS. 72. — Geo..., femme de 21 ans. Obèse. Règles courtes, retardées, insuffisantes. MB + 6 %. TP (5-35) —.

OBS. 31. — Lau..., femme de 48 ans. Goître exophtalmique. Règles irrégulières, peu abondantes. MB + 18 %. TP (7-1-36) diminué (thyroïde), normal (ovaire).

OBS. 36. — Del..., femme de 28 ans. Maladie de Basedow. Insuffisamment réglée. MB + 26 %. TP (18-5-36) —.

OBS. 16. — Le T..., femme de 29 ans. Syndrome adipo-so-génital, règles peu abondantes et retardées. MB + 31 %. TP (23-11-36) —.

C. — POLYMÉNORRHÉE

OBS. 56. — Tas..., femme de 26 ans. Obèse. Trop abondamment réglée. MB + 3 %. TP (19-6-35) +.

OBS. 89. — Hei..., femme de 34 ans. Hyperménorrhée. Régulée tous les quinze jours. Temps de saignement : 1 1/2 minute; temps de coagulation : 9 minutes. Goître depuis très longtemps. MB + 10 %. TP (1-12-36) normal.

OBS. 75. — For..., femme de 24 ans. Obèse. MB + 4 %. TP (26-2-36) —. Après traitement par antelobine et dinitra, amaigrissement. TP (19-6-36) +.

6. RETARD DE CROISSANCE

OBS. 90. — F..., fillette de 8 ans. Absence de développement. Acrocyanose. Aspect myxœdémateux. MB — 17 %. TP (3-4-34) +.

OBS. 91. — Le G..., garçon de 7 ans. Infantilisme. Retard du développement. Testicules petits descendant difficilement dans le scrotum. MB — 23 % et — 18 %. TP (8-1-37) +.

OBS. 92. — Dou..., garçon de 12 ans. Arrêt de croissance. 1 m. 18; 27 kgs. Aucune trace de puberté. MB + 15 %. TP (3-7-35) +.

OBS. 93. — Per..., garçon de 10 ans. Développement insuffisant. Enurésie. MB + 6 %. TP (10-35) normal.

OBS. 94. — Lec..., garçon de 9 ans. Développement retardé. Déficience scolaire. Interférométrie : insuffisance de la médullo-surrénale. Ergogramme normal. MB — 9 %. TP (7-11-34) normal.

OBS. 95. — Mar..., jeune homme de 16 ans 1/2. 1 m. 35; 29 kgs. Ne grandit plus depuis l'âge de 12 ans. Organes génitaux petits. Dents crénelées. Pilosité nulle. MB + 61 %. TP (8-4-36) normal.

OBS. 96. — Lei..., jeune homme de 16 ans. Infantilisme. Retard du développement général et génital. 1 m. 37; 34 kgs. MB + 4 %. TP (16-10-35) normal.

[OBS. 97. — Ber... Bernard. Excès de croissance. T P (4-11-36) normal.]

OBS. 98. — Sal..., fille de 14 ans. Arrêt de croissance. Adiposité. Selle turcique de forme normale mais un peu petite. MB — 33 %. T P (29-6-36) — . Après traitement hypophysaire, T P (20-1-37) + + et amaigrissement, règles régulières.

OBS. 99. — Gas..., fille de 15 ans. Infantilisme. Apathie physique et intellectuelle. Frilosité. Pas réglée. Caractères sexuels secondaires nuls. Un frère de 12 ans 1/2 également infantile. T P (2-5-36) — .

[OBS. 100. — Ber... Claude. Excès de croissance. T P (4-11-36) deux injections seulement, diminué.]

7. MALADIE DE MIKULICZ

OBS. 101. — Cha..., femme de 42 ans. MB + 16 %. T P (16-10-35) +.

OBS. 102. — Ric..., jeune homme de 16 ans. MB normal. T P (10-3-36) + +.

8. MYASTHÉNIE

OBS. 103. — R..., femme de 37 ans. Myasthénie. Tachycardie sinusale. Ptosis et strabisme. Réflexes pupillaires très diminués. Glutathion 253 mgr. MB + 19 %. T P (4-6-36) — .

OBS. 104. — Lel..., homme de 44 ans. Myasthénie. Ergogramme diminué. Glutathion 125 mg.; après cystéine : 198 mg. MB très diminué. T P diminué puis augmenté.

9. ACROCYANOSE

OBS. 48. — Pib..., femme de 30 ans. Obèse mal réglée. Acrocyanose. T P (30-7-35) +.

OBS. 3. — Bar..., fillette de 9 ans. Adiposo-génitale, hypothyroïdienne. Frilosité. Tendance nette à l'acrocyanose. T P (15-1-36) +.

OBS. 80. — Pel..., femme de 22 ans. Aménorrhée. Frilosité. Acrocyanose. Engelures. T P +.

OBS. 90. — F..., fillette de 8 ans. Absence de développement. Acrocyanose. T P (3-4-34) +.

OBS. 44. — Fré..., garçon de 7 ans 1/2. Frilosité, retard intellectuel. Acrocyanose. T P (30-7-34) + +.

OBS. 82. — Pif..., femme de 19 ans. Aménorrhée. Anorexie mentale. Acrocyanose. T P (11-10-35) normal.

OBS. 105. — Sca..., femme de 34 ans. Acrocyanose. R. O. C. 84.72.84. Ergogramme normal. M B + 6 %. T P deux fois diminué.

OBS. 106. — R..., femme de 22 ans. Acrocyanose très marquée. Règles irrégulières. Grande laxité articulaire. M B — 4 %. T P (10-36) —.

10. DIVERS

OBS. 107. — Ber..., fillette de 9 ans. Diabète avec corps cétoniques dans les urines. Glycosurie : 51 gr. par litre. M B + 20 %. T P normal.

OBS. 108. — Lho..., garçon de 10 ans. Hypertrichose. Développement génital normal. T P (1-5-34) normal.

OBS. 109. — L..., garçon de 5 ans. Rachitisme. Laxité articulaire. M B — 7 %. T P (20-3-34) normal.

OBS. 110. — R..., jeune homme de 16 ans (frère de R..., obs. 106). Narcolepsie. Névropathie. R. O. C. 120.140.120. M B — 12 %. T P (2-6-36) +. Puis, M B + 10 %. T P (24-10-36) normal.

OBS. 111. — D..., homme de 53 ans. Narcolepsie acromégaloïde. Obésité légère. Diplopie mais champ visuel normal. M B + 8 %. T P (23-3-36) —.

OBS. 112. — Dur..., femme de 26 ans. Erythrocyanose. Erythème induré. Petit goître. Régulièrement réglée. M B + 8 %. T P (29-4-36) diminué (thyroïde), normal (ovaire).

B. — Résultats

Chaque fois que cela a été possible, le test préhypophysaire a été recherché dans des conditions normales. Il a été pratiqué chez des sujets adultes normaux. La réaction a toujours été normale, sauf dans deux cas où elle s'est montrée diminuée : ces exceptions confirment d'autant mieux la règle qu'il apparaît toujours difficile en médecine de dire qu'un individu est réellement normal, qu'une erreur de technique peut venir fausser une expérience assez délicate. Des examens histologiques ont été pratiqués après injection d'eau distillée, des autopsies d'animaux-témoins ont été faites qui ont confirmé le repos fonctionnel de la thyroïde du cobaye. Enfin, à la place de l'urine ou du sérum, on a injecté, dans une expérience, du liquide céphalo-rachidien d'une femme normale; le test était diminué. M. ARON prétend au contraire que le liquide céphalo-rachidien contient toujours une quantité moyenne de thyreo et de gonado-stimulines. Pour notre compte, nous ne pouvons conclure sur un résultat. L'essentiel est que, chez *l'homme normal*, le test se soit montré *normal*.

Nous avons surtout tenu compte, dans la lecture des résultats, de la réaction thyroïdienne. La réaction ovarienne n'a pas toujours pu être faite. Souvent aussi sa lecture a été si difficile que même des histologistes avertis n'ont pu se prononcer d'une manière formelle. Il eût été cependant intéressant de comparer l'action simultanée de la préhypophyse sur l'ovaire et

la thyroïde. Dans nos cas, presque toujours la réaction s'est faite dans le même sens. Nous avons vu (page 36) qu'il existe souvent des réactions nettement dissociées (M. MERKLEN).

Nous voulons insister dès maintenant sur ce qu'a d'artificielle toute classification en endocrinologie; nous avons partagé les observations en catégories : syndromes adiposo-génitaux; goîtres; obésités et maigres; troubles génitaux; troubles de la croissance, etc... Mais combien de fois avons-nous rencontré de ces syndromes pluri-glandulaires dont nous avons déjà parlé : nous ne citerons comme exemple que le cas n° 34 où une femme de 24 ans diabétique avec cataracte double, obèse, est atteinte de maladie de Basedow; elle est aménorrhéïque; et l'on peut même soupçonner à la suite d'un dosage du glutathion (92 mgr.) une insuffisance surrénale fruste. Toutefois, chaque fois que nous l'avons pu, notamment lors de la discussion des résultats, nous avons cherché à tenir compte de tous les faits en ne laissant dans l'ombre que des détails sans importance.

Ces remarques préliminaires étant faites, voici comment s'ordonnent les résultats :

1. SYNDROMES ADIPOSEO-GÉNITAUX. Obs. 1 à 16. Seize observations : 3 tests augmentés (avec un résultat très discutable), 5 normaux, 8 diminués.

2. Deux cas de GIGANTISME, avec un test très augmenté et l'autre normal (obs. 17 et 18); un cas d'ACROMÉGALIE isolée (obs. 19) : test augmenté. Nous y joindrons trois observations déjà données à d'autres rubriques dont deux tests augmentés, et l'autre normal, mais discutable. Une observation de MALADIE DE CUSHING, dont le test est très augmenté (obs. 20).

3. AFFECTIONS THYROIDIENNES. *Maladie de Basedow* (obs. 21 à 36) : seize observations : 4 tests augmentés,

5 normaux, 7 diminués. *Hyperthyroïdie sans goître* (obs. 37 à 39). Trois observations : 2 tests augmentés, 1 diminué. *Goître simple* (obs. 40 à 42). Trois observations : 3 tests augmentés. *Exophtalmie non basedowienne*. Une observation (43) dont le test est augmenté.

Myxœdème (obs. 44 à 46). Trois observations : un test augmenté, un normal, un diminué.

4. OBÉSITÉS ET MAIGREURS. (Obs. 47 à 76 et 77-78). Trente observations d'obésité : 12 tests augmentés, 13 normaux, 5 diminués. Nous avons mis à part deux observations (57 et 58) où le métabolisme basal était nettement diminué et une autre (76) où il était très augmenté. Cela ne change pas les rapports entre les résultats globaux, mais nous reviendrons sur ce point. Deux observations de maigreur : un test augmenté, l'autre diminué.

5. TROUBLES GÉNITAUX. Obs. 79 à 89. Onze observations de troubles génitaux à type d'aménorrhée ou d'oligoménorrhée sans autres troubles endocriniens apparents. Tests augmentés : 3, normaux : 3, diminués : 4; un test normal dans un cas de polyménorrhée.

6. TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT. Obs. 90 à 100. Onze observations. Trois tests augmentés, cinq normaux, trois diminués.

7. Deux observations de MALADIE *de* MIKULICZ. Obs. 101 et 102 avec tests augmentés.

8. Deux observations de MYASTHÉNIE. Obs. 103 et 104. Deux tests diminués.

9. Deux cas d'ACROCYANOSE isolée. Obs. 105 et 106. Deux tests diminués.

10. Enfin, nous avons réuni diverses observations concernant des affections moins bien caractérisées, observations souvent isolées : les résultats ont été normaux dans les deux tiers des cas.

IV. — LE TEST EN CLINIQUE

INTERPRETATION DES RESULTATS

Il est des affections où le test préhypophysaire est différent de la normale d'une manière assez uniforme et assez fréquente pour constituer désormais un mode d'exploration intéressant. Par contre, dans certaines affections où l'origine hypophysaire est parfaitement démontrée, il arrive que le test ne soit nullement modifié ou, en tout cas, trop diversement. Enfin, à côté de cas où bien des faits viennent prouver une participation hypophysaire et où le test reste normal, il en est où celui-ci est troublé alors qu'il ne s'agit que de sujets atteints d'affections non endocriniennes. Nous passerons en revue successivement ces quatre groupes de possibilités.

Nous plaçons donc dans ce premier groupe les affections où la réaction est constamment troublée.

Bien que nous possédions seulement quatre cas d'ACROMÉGALIE, nous pensons que le test préhypophysaire y est toujours intéressant à rechercher. Dans trois cas, il s'est montré augmenté; dans un, le test a été normal. Ces résultats pourraient se passer de commentaires; toutefois on remarque que pour un de ces cas (obs. 21) il y avait également goître avec hyperthyroïdie. Mais une telle constatation ne peut venir fausser le test puisque l'on sait que, au contraire, en général, il est diminué dans cette affection et que MM. LABBÉ et STÉVENIN ont montré que l'acromégalie s'accompagnait fréquemment d'aug-

mentation du métabolisme de base et même d'exophtalmie précoce. D'autre part, la réaction d'Aron a été normale chez un sujet (obs. 6) présentant en même temps qu'une acromégalie un syndrome adiposo-génital qui habituellement s'accompagne d'un test diminué. Sans aller jusqu'à supposer qu'il y a eu une sorte de compensation, il est surtout curieux de constater cette association de deux affections liées l'une à un hyper-, l'autre à un hyperfonctionnement de la même glande. Toujours est-il que ce dernier cas ne s'oppose pas, loin de là, à ce que nous concluions à la parfaite concordance entre les résultats du test et ce que nous connaissons de l'origine hypophysaire fréquemment néoplasique de l'acromégalie.

Nous apportons aussi une observation de MALADIE DE CUSHING (obs. 20). Ce syndrome décrit depuis 4 ans à peine est consécutif à un adénome des cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse. Le malade observé en avait tous les signes cliniques; il avait même de la glycosurie. Comme il fallait s'y attendre le test d'Aron a été très augmenté. Chez un malade du service du Docteur RICHET à l'hôpital Beaujon, le test a été aussi augmenté. On peut difficilement se fonder sur deux cas : toutefois le résultat est logique et l'on est obligé de s'en contenter, car, on le sait, la maladie de Cushing n'est pas un de ces diagnostics que l'on a l'occasion de poser journellement.

Le test est presque toujours diminué dans le SYNDROME ADIPOSEO-GÉNITAL. Ce fait s'accorde ainsi avec la pathogénie la plus fréquente de ce syndrome, l'hypo-fonctionnement hypophysaire. Le point capital nous paraît être qu'un tel résultat est inverse, ou en tout cas fort différent de celui trouvé dans les obésités simples. Mais à ce sujet, il faut dire combien il a été difficile dans certains cas de séparer d'un syndrome adiposo-génital une obésité simple s'accompagnant,

comme cela se voit si souvent, de dysfonctionnement génital. C'est à la clinique que nous nous sommes adressés pour y parvenir. De plus, nous avons laissé de côté toutes les observations d'obésité avec puberté retardée, avec sclérose testiculaire. Or, si nous relevons les cas d'obésité avec troubles génitaux nous obtenons : tests augmentés 5, normaux 7, diminués 1. Nous croyons donc que le syndrome adiposo-génital est une affection endocrinienne où le test d'Aron a une valeur indiscutable. Toutefois certaines observations appellent quelques réserves ou quelques remarques qui ne nous semblent pas dénuées d'intérêt.

D'abord, nous noterons en passant la fréquence du syndrome chez les garçons, ce qui est habituel; le grand nombre de cas où le métabolisme basal est diminué; enfin, à côté des troubles du poids, le fait que la taille reste à peu près normale. Du point de vue qui nous occupe plus particulièrement, on remarquera que Bar... (obs. 3) présente outre les signes adiposo-génitaux, des symptômes d'hypothyroïdie et un métabolisme de base notablement diminué (-31%). Ceci suffirait à expliquer, par réaction hypophysaire, un test augmenté. Inversement, l'observation de Le T... montre un métabolisme basal de $+31\%$: ce résultat ôte de sa valeur à la réaction d'Aron diminuée. Nous ne reviendrons pas sur le cas de cet adiposo-génital qui présente par ailleurs une acromégalie, mais nous insisterons sur l'observation 12. Ce jeune garçon traité par des injections d'extract hypophysaire maigrit d'un kilog. et demi en un mois. Son métabolisme basal passe de -27 à 15% et le test préhypophysaire de diminué devient normal. C'est, à notre sens, un magnifique exemple de l'intérêt que présente, pour l'institution d'un traitement opothérapique, un test précis.

On ne peut attribuer la même valeur au test pré-

hypophysaire dans les OBÉSITÉS. Certes, la réaction est souvent troublée (17 fois sur 30), mais, rappelons-le, ce n'est que dans 12 cas qu'elle a été augmentée; dans treize elle a été normale. On se souvient des résultats des auteurs strasbourgeois qui dans tous les cas avaient un test augmenté. Nous avons cherché si les troubles génitaux ne pouvaient expliquer une telle différence : or, les observations de MM. MERKLEN et ARON rapportent très souvent des troubles analogues; d'autre part si nous tenons compte uniquement des obésités sans hypofonctionnement ovarien, nous obtenons 7 tests augmentés, 6 normaux, 4 diminués. C'est dire que nous ne pouvons conclure sur de telles données. Mais ici encore, il eût été intéressant de voir l'action de la radiothérapie hypophysaire chez les malades à réaction augmentée et de pratiquer à nouveau le test après le traitement. Le problème se complique par ailleurs, du fait de troubles thyroïdiens associés : en effet, si dans certains cas (obs. 47) le M. B. est augmenté la chose est sans importance car l'obésité n'est assurément pas l'apanage des hyperthyroïdiens; dans d'autres (obs. 57 et 58), le M. B. est diminué : l'obésité n'est-elle pas liée alors à l'hypofonctionnement thyroïdien et le test d'Aron n'est-il pas augmenté à la suite d'une hypersécrétion réactionnelle de thyro-stimuline ? Réserve analogue pour l'observation 76, où le test diminué est peut-être la conséquence de l'hyperthyroïdie traduite par un métabolisme de base à + 37%. Enfin, dans un cas d'obésité par suralimentation, le test a été normal, ce qui est logique; dans un cas de maladie de Dercum, le test a été diminué. Ce dernier exemple, comme les précédents, montre la diversité des résultats non seulement entre eux, mais également avec ceux des auteurs strasbourgeois.

Nous ne disposons que de deux observations con-

cernant des MAIGREURS. L'une d'elle a un test diminué. Devant cet amaigrissement sans autres causes apparentes, il est naturel de penser à un hypopituitarisme. Mais dans le cas de Cha. (obs. 77), le test s'est trouvé à deux reprises augmenté. Ceci est paradoxal mais en apparence seulement. Cette enfant de 14 ans et demi avait été primitivement considérée comme atteinte de maladie de Simmonds : le début brusque, l'amaigrissement rapide et considérable, sans déformation du squelette, l'hypoglycémie, la sensibilité à l'insuline, l'aménorrhée y font invinciblement penser. Toutefois, depuis, on en a fait une anorexique mentale : l'anorexie mentale est fréquente à cet âge; la mélancolie, l'atrophie musculaire, une selle turcique radiologiquement normale, la rareté de la cachexie hypophysaire, l'hérédité mentale chargée sont en faveur de cette affection. La diminution du métabolisme de base habituelle chez les jeûneurs vient confirmer cette opinion. Quant au test d'Aron, il peut être augmenté secondairement, par réaction à l'hypothyroïdie, mais c'est une simple hypothèse. En tout cas, ce dernier résultat n'est un argument ni pour ni contre la valeur du test, mais il fait voir qu'il faut toujours demander l'aide de la clinique dans ces histoires de maigreurs; là, il fallait étudier le fond mental du sujet; ailleurs, il faudra rechercher une hyperthyroïdie fruste, cause fréquente de l'amaigrissement.

Le test préhypophysaire est également perturbé dans les AFFECTIONS THYROÏDIENNES. Les hyperthyroïdies, dans la majorité des cas, s'accompagnent d'un test diminué. Ce résultat est en accord avec ceux de Strasbourg et avec l'idée que l'on se fait actuellement de la pathogénie de la maladie de Basedow. Toutefois des auteurs nancéens, comme M. DROUET, croient à l'origine hypophysaire de cette affection : ils se fondent sur des recherches personnelles : modifications

du champ visuel pour le vert et le rouge, apparition cyclique dans les urines de substances mélanophorotropes; et ils contestent la valeur du test d'Aron chez les hyperthyroïdiens : ils disent en effet que la quantité anormalement élevée d'iode et de thyroxine empêche l'action thyro-stimulante de la préhypophyse. En réalité, des recherches toutes récentes sur la teneur en iode et en thyroxine du sang et de l'urine de ces malades ont montré que le taux de ces éléments était à peine augmenté en cas de Basedow, et que, pour l'urine par exemple, l'influence des lésions thyroïdiennes était insignifiante par rapport à celle des variations du régime alimentaire. Un argument de plus grande valeur, à notre sens, est la présence possible dans les tumeurs, et surtout dans le sang, de substances anti-thyro-stimulantes, d'anti-hormones. Nous avons déjà envisagé la question (Première partie, Chapitre 1, IV); nous dirons ici qu'il s'agit d'une donnée purement expérimentale, que la plupart des observations concernent des cas d'évolution récente, que, en résumé, le mécanisme de l'équilibre hormone-anti-hormone est encore mal connu. En tout cas, nous ne pouvons discuter ici les arguments de M. DROUET, notamment l'origine intermedio-hypophysaire et non pré-hypophysaire de l'hormone mélanophorotrope, mais nous pensons que les résultats du test d'Aron dans la maladie de Basedow, par le fait même qu'ils sont partagés, correspondent à la réalité.

On remarque par ailleurs la fréquence des aménorrhées ou des dysménorrhées chez les Basedowiennes. Nous verrons plus loin que ces troubles génitaux peuvent difficilement fausser la réaction d'Aron, si l'on considère surtout que nous avons tenu compte des coupes de thyroïde.

Un résultat paradoxal est celui trouvé chez Sou... (obs. 22), femme thyroïdectomisée : le métabolisme

de base passe de +120 à +38 %, mais le test de très augmenté qu'il était devient à peine augmenté ou normal. On conçoit mal qu'une thyroïdectomie puisse améliorer, au moins de façon durable, une hyperthyroïdie hypophysaire et même rendre normal le fonctionnement hypophysaire. Par ailleurs, Par... (obs. 24) est en même temps acromégale : rien d'étonnant à ce qu'elle ait un test augmenté.

Dans trois cas de goître simple (M. B. normaux), nous avons eu trois tests augmentés : dans chacun d'eux un détail particulier; dans le premier (obs. 40) : modification de la selle turcique; (obs. 41) hypertrichose, dissociation de la réaction; dans le dernier (obs. 42), caractère familial du goître.

Enfin, nous signalerons l'observation 43 d'exophtalmie non basedowienne. On sait que l'exophtalmie apparaît aujourd'hui comme un phénomène hyperpituitaire et non hyperthyroïdien : elle résulterait de l'activation d'un centre mésencéphalique par la thyreo-stimuline. Or le test préhypophysaire était augmenté. L'exophtalmie a diminué à la suite d'irradiations hypophysaires et le test est devenu normal. Cet exemple joint aux deux cas cités par MM. MERKLEN et ARON (*S. M. H.* 23-6-33) montre l'intérêt du test lors de l'institution du traitement.

Nous n'avons relevé que trois cas de myxœdème, dont l'un mal étudié (pas de métabolisme basal). Parmi les deux autres, un test très augmenté, ce qui est logique; un test diminué : l'effet de la thérapeutique préhypophysaire aurait ajouté à la valeur du résultat, mais presque simultanément il a fallu utiliser les extraits thyroïdiens et surrénaux.

Nous insisterons peu sur les TROUBLES GÉNITAUX : les résultats ont été très divers. Si nous réunissons les observations concernant des dysménorrhées apparemment isolées et celles d'obésités ou de goîtres ac-

compagnés de troubles menstruels, les tests augmentés prédominent. Cela tient au fait que c'est chez les obèses à réaction augmentée que l'on rencontre le plus souvent ces troubles; chez les Basedowiennes, nous avons noté aussi leur fréquence : or l'unanimité est réalisée chez les hyperthyroïdiennes à test augmenté. Isolés, les troubles génitaux sont d'interprétation difficile : il ne s'agit pas en effet d'apprécier les deux termes d'un seul équilibre, mais bien d'un double équilibre, et le test d'Aron ne peut nous renseigner que sur la quantité globale des deux hormones gonado-stimulantes. Toutefois M. Guy LAROCHE (*Clinique et Laboratoire*, 20 janvier 1935) prescrit dans les aménorrhées des extraits hypophysaires : on fait deux séries d'injections, l'une entre le sixième et le quinzième jour suivant le premier jour des règles précédentes, l'autre entre le vingt-quatrième et le vingt-huitième. Les résultats ont été souvent très bons. Dans le service du Docteur STÉVENIN on emploie également depuis longtemps, dans ces cas, l'opothérapie hypophysaire et nous apportons le cas de To..., jeune femme aménorrhéique de 17 ans (obs. 84). Le test d'Aron est diminué : après traitement par antelobine et extraits thyroïdiens, les règles réapparaissent et, depuis, surviennent régulièrement. Enfin, l'observation 81 nous montre le cas d'une ménopause artificielle où le taux de stimuline hypophysaire est augmenté : le résultat est donc parallèle à celui trouvé au cours de la ménopause naturelle par ASCHEIM et ZONDEK (Deuxième partie. Chapitre 1).

Au total : obésités et maigreurs, affections thyroïdiennes, troubles génitaux s'accompagnent d'une modification du test. La perturbation du taux hormonal peut se faire dans un sens ou dans l'autre : ceci est dû à la différence de pathogénie, suivant le cas, d'un même syndrome. Une affection, cliniquement déterminée, n'est que la résultante de facteurs multiples

au milieu desquels il s'agit en quelque sorte de surprendre un trouble du fonctionnement préhypophysaire. Par contre, il est trois ordres d'affections où un faisceau de présomptions cliniques, expérimentales, thérapeutiques, anatomiques prouve indiscutablement une origine hypophysaire et dans lesquels la réaction d'Aron a donné, dans la majorité des cas, des résultats concordants; ce sont l'*acromégalie* et la *maladie de Cushing* où le test est augmenté, le *syndrome adiposo-génital* où il est diminué.

Mais si, dans ces affections d'origine pituitaire, la réaction est troublée et intéressante à rechercher, il en est d'autres où le rôle de l'hypophyse est non moins certain, mais où le test n'est nullement modifié. A la limite entre ces deux groupes, nous trouvons le GIGANTISME : en effet, à côté d'un cas authentique (obs. 17) où le test est très augmenté, dans un autre (obs. 18) le test est normal. Il est vrai que, pour le dernier, le métabolisme basal est de + 41 %.

Si nous ne tenons pas compte de ce dernier résultat, le gigantisme peut facilement être réuni avec l'acromégalie, à laquelle il s'apparente déjà par tant de points. Mais plus paradoxaux encore seront les résultats du test dans les simples TROUBLES DE LA CROISSANCE.

Dans les cas cités par nous, où il s'agit d'insuffisance de développement nous n'avons obtenu que deux réactions diminuées sur 9; 4 ont été normales. Ces faits confirment ceux observés par M. ARON (*Revue de Puériculture*) qui s'exprime ainsi : « Nous avons titré la thyreo-stimuline chez un certain nombre d'enfants de 8 à 12 ans trop grands et trop gros pour leur âge. Or s'il est vrai que cette épreuve a accusé chez quelques-uns d'entre eux une élévation du taux de cette hormone, en revanche chez d'autres ce taux ne s'écartait pas de la normale et chez un troisième groupe il s'abaissait nettement au-dessous d'elle... Je prends

acte de l'inconstance de la relation entre les signes de fonctionnement de la préhypophyse et le rythme de la croissance. » M. ARON laisse alors une grande importance à la « constitution héréditaire » et il serait vain, dit-il, de prétendre à faire grandir plus vite des enfants condamnés à rester petits.

Il nous semble pourtant que, étant donné le fait récemment acquis que la puberté, avec son accroissement de la sécrétion thyro- et gonado-stimulante, provoque le ralentissement de la production d'hormone de croissance, avant elle il serait possible d'entreprendre un traitement opothérapique efficace. Mais, nous le répétons, le test d'Aron dans cette sorte de trouble endocrinien ne peut nous être d'aucun secours. Il en est de même dans le diabète insipide mais l'on sait que c'est un dysfonctionnement post-hypophysaire. Signalons toutefois que les auteurs strasbourgeois ont observé qu'en même temps qu'une obésité il n'était pas rare de voir de la glycosurie, de la polyurie en même temps que certaines maigreurs.

Dans un complexe symptomatique, il est souvent utile en clinique de chercher une note endocrinienne. Nous avons pratiqué le test préhypophysaire dans certains cas de DIABÈTE, d'INSUFFISANCE SURRÉNALE. Il serait intéressant de le faire dans des troubles parathyroïdiens et surtout dans la MALADIE DE RECKLINGHAUSEN. Dans cette affection, à côté des adénomes parathyroïdiens, il peut exister d'autres lésions glandulaires : un adénome peu volumineux de l'hypophyse, une hyperplasie diffuse du cortex surrénal et de la thyroïde.

Dans tous ces cas, le test a été normal, bien qu'une petite participation pituitaire soit probable. Remarquons d'ailleurs que c'est en cherchant systématiquement un facteur endocrinien dans la maladie de Dermum que les auteurs strasbourgeois sont arrivés à

deux, puis à cinq cas intéressants et qu'ils ont étendu leurs investigations à d'autres types d'adiposité.

Le test préhypophysaire a été augmenté dans deux cas de MALADIE DE MICKULICZ, diminué dans deux observations D'ACROCYANOSE isolée, diminué enfin dans deux cas de MYASTHÉNIE.

Que faut-il penser de ces résultats ? Faut-il voir là une origine hypophysaire possible de la maladie de Mikulicz, de l'acrocyanose ? Pour cette dernière affection, on remarquera que le test n'est diminué que dans les cas où l'acrocyanose est isolée, où aucun trouble endocrinien concomitant n'a pu être trouvé. Dans les autres, au contraire, le test a été augmenté.

Dans une observation de myasthénie (obs. 104) il s'agissait d'une histoire très complexe : Lel..., névropathe et psychopathe, accuse des troubles caractérisés surtout par des vertiges et de la diplopie. Il est vu par cinq neurologues consécutivement. Les diagnostics d'encéphalopathie, de sclérose en plaques, de myasthénie, sont tour à tour posés. On s'arrête finalement au dernier. Tous les tests endocriniens sont troublés, mais aucun traitement ne l'améliore. Actuellement, il demande à l'homéopathie de le soulager. Le résultat est identique. On conçoit qu'interpréter le test d'Aron dans ces conditions devienne particulièrement difficile et que le trouble hypophysaire soit loin d'être démontré.

Enfin, dans quelques cas isolés, chez des sujets atteints d'affections non-endocriniennes, le test a été diminué; ailleurs, augmenté. Peut-être faut-il voir là des erreurs de technique comme dans ces deux cas déjà rapportés de sujets normaux en apparence avec réactions diminuées. On ne peut tenir compte de tels résultats.

V. — VALEUR DU TEST

Il est des cas dans lesquels le test préhypophysaire s'inscrit logiquement dans un tableau clinique où d'autres symptômes, d'autres tests de laboratoire concordent pour attribuer à l'hypophyse un rôle important. Mais même dans ces cas simples (acromégalie, maladie de Cushing, syndrome adiposo-génital, certains goîtres) le test préhypophysaire n'apporte qu'un appoint pour le diagnostic ou fournit seulement une hypothèse de travail. Il faut toujours entreprendre d'autres explorations.

Ainsi, dire : goître avec réaction d'Aron augmentée, ce n'est pas poser un diagnostic complet, ce n'est pas établir de manière suffisamment précise ni l'état des fonctions thyroïdiennes, ni celui du fonctionnement hypophysaire. Le métabolisme basal est-il diminué ? Alors, il est probable que le trouble est primitivement thyroïdien ; est-il augmenté ? C'est la fonction thyro-stimulante hypophysaire qui est primitivement touchée.

C'est donc en définitive de la précision avec laquelle nous parvenons aujourd'hui à mettre en évidence les troubles thyroïdiens que dépendra l'exactitude et le caractère complet du diagnostic, ainsi que l'efficacité du traitement.

On peut voir que, dans les 112 observations résumées dans cette thèse, sauf dans quatre cas peut-être, le métabolisme basal avait toujours été évalué. Mais si l'on accorde à l'hypophyse un rôle de contrôle sur

toutes les glandes endocrines, l'étude de son fonctionnement ne peut être séparée de celle du fonctionnement des autres glandes. En conséquence, nous avons essayé de confronter le plus souvent possible le test d'Aron avec d'autres tests endocriniens.

Nous avons utilisé pour la surrénale le dosage du glutathion qui, on le sait, est diminué dans les insuffisances; l'enregistrement de la fatigabilité au moyen de l'ergographe. Le dosage de la calcémie a donné des indications sur le fonctionnement parathyroïdien. Malheureusement, ces tests ne sont pas aussi précis que le métabolisme basal. Nous nous sommes servis aussi des épreuves qui prétendent évaluer la teneur du sérum en chacune des différentes hormones. Lorsqu'une matière albuminoïde étrangère est introduite dans un organisme vivant, il se développe un mécanisme de défense complexe dont l'élément essentiel est la production de substances destinées à agir chimiquement sur la matière protéique étrangère et à la détruire. Cette destruction se réduit surtout à une désintégration des grosses molécules en de plus petites et plus nombreuses. La concentration moléculaire augmente et parallèlement l'indice de réfraction. Tel est le principe de l'interférométrie, dont la technique a été fixée par HIRSCH, qui admet la spécificité d'un indice différent pour chaque hormone. Cette épreuve a ses partisans, elle a aussi ses adversaires. Il semble qu'elle donne parfois des résultats s'accordant assez bien avec ceux du test d'Aron. Nous avons employé aussi le test électrique de l'angle d'impédance : il paraît surtout utile dans les cas d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. La valeur de l'angle d'impédance dépend de la capacité électrique du corps ; elle est pratiquement constante chez un sujet donné et d'un sujet à l'autre, elle est augmentée chez les hyperthyroïdiens. Enfin, l'endocrinogramme est fondé sur le

fait que la vitesse de constitution de la bande de Stokes dans le spectre de réduction de l'oxy-hémoglobine dépend du taux hormonal du sang.

Il était intéressant par ailleurs de chercher à explorer l'hypophyse par d'autres voies que par le test d'Aron. Nous avons disposé de radiographies de la selle turcique. Sur de bons clichés, pris la tempe sur le châssis, avec une ampoule centrée sur le milieu de la ligne conduit auditif externe-bord externe de l'orbite, les contours de la selle turcique tranchent nettement sur la tache claire du sinus sphénoïdal. Nous avons cité chemin faisant des cas de troubles hypophysaires où le test d'Aron et les résultats radiologiques concordaient. Ce mode d'exploration, s'il montre une déformation, est utile; négatif, par contre, il est sans valeur.

L'injection d'extraits hypophysaires totaux aux batraciens provoque chez ceux-ci un changement de couleur des téguments qui deviennent plus foncés. Cette modification serait en rapport avec la fonction chromophorodilatatrice du lobe intermedio-postérieur. ZONDEK et KROHN ont injecté un extrait de ce lobe et ont obtenu chez les poissons une teinte rouge des téguments. Ces questions sont à l'heure actuelle très discutées et il paraît pour le moins prématuré de se servir de cette action dans un but diagnostique.

Ce n'est pas seulement par comparaison avec ces méthodes que le test préhypophysaire prend une certaine valeur. Mais nous espérons avoir prouvé que dans certains cas, en clinique, il était intéressant de le pratiquer. Nous ne saurions trop insister pourtant sur le fait que toujours il doit être interprété et mis en parallèle avec la clinique. Une réaction troublée sans aucun signe clinique est dépourvue de toute signification. D'autre part, on conçoit aisément qu'il existe des affections préhypophysaires dans lesquelles le test reste muet : il peut s'agir de troubles hormo-

naux isolés, distincts des fonctions thyro- et gonado-stimulantes; il peut s'agir de troubles de ces fonctions masqués peut-être par la présence d'anti-hormones. Enfin, des troubles non hypophysaires ont pu entraîner des modifications secondaires dans la sécrétion de cette glande, modifications très complexes au milieu desquelles il est difficile, en l'état actuel de nos connaissances, d'attribuer une signification exacte à l'augmentation ou à la diminution des stimulines que nous étudions.

La valeur générale du test préhypophysaire est donc, à notre avis, d'une portée beaucoup plus restreinte que ne le prétend le promoteur de la méthode. Il a ses erreurs. Il a ses limites.

Il doit dans tous les cas, répétons-le, être interprété avec beaucoup de soins. Il n'explore, pensons-nous, que la fonction thyro- et gonado-stimulante de l'hypophyse, soit que les deux hormones jouent un rôle efficient dans le tableau clinique, soit que leur taux ne soit modifié qu'accidentellement au cours de troubles plus complexes.

Eriger ce test en TEST PRÉHYPOPHYSIAIRE, c'est trop lui demander. Il faudrait réserver ce nom à une épreuve qui nous permettrait de préciser le fonctionnement de l'ensemble du lobe antérieur. Nous doutons que ce test puisse être imaginé quelque jour tellement le domaine de la physiologie hypophysaire paraît étendu, tellement les fonctions de l'hypophyse semblent différentes l'une de l'autre.

CONCLUSIONS

I. — Le test préhypophysaire d'Aron étudie les effets, sur le corps thyroïde et l'ovaire du cobaye jeune, de trois injections de l'urine d'un malade dont on veut explorer le fonctionnement hypophysaire.

II. — Une réaction thyroïdienne normale est représentée par une légère activité de la glande. Une réaction diminuée laisse l'organe à l'état de repos. Une réaction augmentée détermine une forte hypertrophie et hyperplasie cellulaires, tandis que la colloïde se vacuolise et se colore plus difficilement.

Une réaction ovarienne normale se traduit par un épaissement de la thèque des follicules. Lorsque la réaction est diminuée, on observe l'aspect habituel de l'ovaire en dehors de toute injection. Une réaction ovarienne augmentée produit l'atrésie folliculaire avec formation de faux corps jaunes. La réaction ovarienne est toujours de lecture délicate.

III. — Le test préhypophysaire est presque constamment diminué dans le syndrome adiposo-génital, constamment augmenté dans l'acromégalie et la maladie de Cushing.

IV. — Il est fréquemment troublé dans les affections thyroïdiennes, dans certaines obésités et maigreurs, plus rarement dans certains troubles génitaux. Il doit toujours être tenu compte, dans ces cas, des signes cliniques et des autres recherches de laboratoire.

V. — Le test d'Aron peut rester normal dans certains troubles hypophysaires; il peut être modifié dans des affections où l'hypophyse ne paraît pas jouer de rôle efficient ou occasionnel. Isolée, une telle modification est dépourvue de valeur.

VI. — Le test préhypophysaire n'explore pas toutes les fonctions hypophysaires. Il doit être interprété et étudié parallèlement à la clinique et aux autres tests. C'est à cette condition qu'il peut désormais se montrer utile pour fournir des suggestions thérapeutiques dans le syndrome adiposo-génital, dans certaines affections thyroïdiennes, dans certaines obésités ou maigreurs. Les variations des résultats du test au cours du traitement permettront également d'en suivre l'efficacité.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- M. ARON. — Action de la préhypophyse sur la thyroïde de cobaye. *C. R. Société de biologie*, 1929, t. CII, p. 682.
- M. ARON et M. KLEIN. — Sur la présence, dans l'urine humaine, d'une substance douée de la même action sur la thyroïde que l'extrait préhypophysaire. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930.
- M. ARON. — Hormone hypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde. *Revue française d'endocrinologie*, 1930, t. VIII, p. 472-520.
- M. ARON, VAN CAULAËRT, J. STAHL. — L'équilibre entre l'hormone préhypophysaire et l'hormone thyroïdienne dans le milieu intérieur. *C. R. Soc. de Biol.* 1931, t. CVII.
- M. ARON. — Distinction entre l'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde et le principe stimulant de l'ovaire renfermé dans les extraits préhypophysaires. *C. R. Soc. de Biol.* 1931, t. CVI, p. 1.044.
- Les sécrétions internes devant l'évolution et l'hérédité. *Presse Médicale*, 1931, t. CVIII, p. 784.
- M. ARON et J. BENOIT. — Influence de la castration sur le taux d'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde présent dans le milieu intérieur chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.* 1931, t. CVIII.
- M. ARON, VAN CAULAËRT et J. STAHL. — Recherches sur le diagnostic des troubles fonctionnels du lobe antérieur de l'hypophyse. *Presse Médicale*, 1932, n° 105.
- M. ARON. — Différence de sensibilité selon l'espèce de la thyroïde à la thyro-stimuline préhypophysaire. *C. R. Soc. de Biol.* 1932, t. CX, p. 716.

- Physiologie de l'hypophyse. *Strasbourg Médical*, t. XCII, n° 27.
 - L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice des glandes endocrines génitales (gonado-stimulines). *Archives d'anatomie, d'histol. et d'embryologie*. 1932, t. XV.
 - Hypophyse et croissance de l'organisme. *Revue de puériculture*. 1933, n° 4.
 - Les corrélations entre les glandes endocrines hormonogènes. *Strasbourg Médical*. 1935.
 - Le test préhypophysaire. *Documentaire Médical*. Avril 1936.
- BORST. — Über Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappenhormon und der männlichen Keimdrüse. *Deutsche med. Wochenschr.* 1930, t. LVI.
- CAULAËRT (Van), M. ARON et J. STAHL. — Sur la présence de l'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde dans le sang et le liquide C. R., et sur sa répartition dans ces milieux et dans l'urine. *C. R. Soc. de Biol.* 1931, t. CVI.
- COLLIN. — Les gaines péri-vasculaires de la neuro-hypophyse. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCVII.
- Excrétion hémocrine et hydrencéphalocrine des produits élaborés par la glande pituitaire. *Annales d'an. pathol.*, t. VI, p. 1.007 et 1.010, oct. 1929.
 - La circulation porte hypophysaire. *Revue franç. d'endocrinologie*, t. IX, p. 77.
 - Sur une disposition péri- et endocellulaire remarquable des capillaires sanguins dans le tuber cinereum chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CVII.
 - L'hypophyse. *Revue Médicale de l'Est*, n° 23 (1-12-33).
- COLLIN et DROUET. — Présence d'interméline dans le tuber cinereum du cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXII, p. 1.074. 1933.
- Action de certains extraits hypophysaires sur les mélanophores de la grenouille. *C. R. Soc. de Biol. de Nancy*. 1935.

- COLLIN. — Sur l'existence d'une voie réflexe courte optico-hypothalamo-pituitaire. *C. R. Soc. de Biol. de Nancy*. 1935.
- COLLIN et Thérèse FONTAINE. — Deux conceptions de la circulation porte hypophysaire. *Revue fr. d'endocrinologie*, t. XIV. 1936.
- COLLIP. — The ovary stimulating hormone of the placenta. *Canad. M. A. S.* 1930.
- COURRIER, KEHL et RAYNAUD. — Action des extraits hypophysaire et folliculaire chez la guenon impubère. *C. R. Soc. de biol.*, t. CI. 1929.
- COURRIER et KEHL. — Sur le mode d'action des extraits hypophysaires antérieurs. *C. R. Soc. de Biol.* 1929, t. C.
- CUSHING. — The pituitary body and its disorders. 1912. Lippincott. Philadelphie.
- CUSHING et TEEL. — Concerning the hypophyseal hormones for growth and for reproductive processes. *Am. J. Physiol.* 1929, t. XC, p. 323.
- DROUET et COLLIN. — Le lobe antérieur de la glande pituitaire et la réaction des mélanophores. *C. R. Soc. de Biol. de Nancy*. 1932.
- Présence dans l'urine de certains malades d'un principe mélanophorodilatateur. Son application comme test du fonctionnement de l'hypophyse. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 93^e année, 3^e série. 1933.
- Id. *Revue française d'endocrinologie* n° 3. 1933.
- La préhypophyse du mouton et la réaction des mélanophores. *Soc. de Biol. de Nancy*, t. CXV. 19 décembre 1933.
- La réaction des érythrophores est-elle liée au fonctionnement hypophysaire ? *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXV. 1934.
- DROUET. — Le rôle de l'hypophyse dans l'hyperthyroïdie et le syndrome parabasedowien. Contribution à l'étude de l'hyperpituitarisme. *Revue fr. d'endocrinologie*. 1934.

- DROUET et COLLIN. — Présence d'un principe mélanophorodilatateur dans le tuber cinereum du cobaye. *C. R. Soc. de Biol.* 15 janvier 1936.
- ENGLE. — The pituitary-gonadal relationship and the problem of precocious sexual maturity. *Endocrinogy.* 1931, t. XV.
- EVANS. — The function of the anterior hypophysis. *The Harvey Soc. lect.* 1924.
- EVANS et LONG. — The effect of anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity, and the oestrus cycles of the Rat. *Anat. Rec.*, 1921, t. XXI.
- EVANS et SIMPSON. — Antagonism of growth and sex hormones of the anterior hypophysis. *The J. of the Am. med. assoc.*, 1928, t. XCI.
- EVANS, MEYER et SIMPSON. — Relation of prolactin to anterior hypophyseal hormones. *The amer. J. of Physiol.*, 1932, t. C.
- FEVOLD, HISAW et LÉONARD. — The gonad stimulating and the luteinizing hormones of the anterior lobe of the hypophysis. *Amer. J. of Physiol.*, 1931, t. IIC.
- FLOWER, SMITH et EVANS. — Separation of the principle in the anterior hypophysis affecting ovulation from that controlling general body growth. *Anat. Rec.*, t. XXV.
- FRANCHET. — La réaction d'Aron. *Clinique et Laboratoire*, 20 juillet 1936.
- GUYÉNOT, PONSE, FEHR et MOSKOWSKA. — Action des extraits préhypophysaires alcalins sur la femelle immature du cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, t. CX.
- HALLION. — Hypophyse et ovaire. *Soc. fr. de gynécologie. Rapport*, Paris, 1932.
- HEWITT. — Hormones of the anterior pituitary lobe. *Biochem. J.*, 1929, t. XXIII.
- KLEIN. — La substance du placenta qui est active sur l'ovaire est-elle une hormone préhypophysaire ? *C. R. Soc. de Biol.*, t. CII, 1929.
- LAROCHE. — Les données nouvelles sur les hormones hypophyso-ovariennes. *Cl. et Labo.*, 1935.

- LOEB. — The specificity in the action of the anterior pituitary of different animals as well of urine of pregnant women on the sex organs and thyroid gland of immature female Guinea-pigs. *Endocrinology*, 1932, t. XVI.
- MERKLEN, ARON, ISRAËL et JACOB. — Deux cas de maladie de Dercum. *S. M. H.*, 26 mai 1933.
- Tests histologiques de l'hyperfonctionnement préhypophysaire chez certains obèses. *S. M. H.*, 25 octobre 1935.
- Hyperthyroïdie avec hyperfonctionnement de l'hypophyse antérieure. *S. M. H.*, 23 juin 1933.
- Tests histologiques de l'hypofonctionnement préhypophysaire dans certains cas de maigreur. *S. M. H.*, 20 novembre 1936 et *Progrès médical*, 28 novembre 1936.
- MEYER, LÉONARD, HISAW et MARTIN. — Effect of oestrin on gonad stimulating power of the hypophysis. *Proc. Soc. exp. B. a. M.*, 1930, t. XXVII.
- MORHARDT. — Les hormones préhypophysaires et la physiologie génitale. *Gynécologie et obstétrique*, 1930, t. XXII.
- NOETHER. — Über die Wirkung der Extrakte des Hypophysenvorderlappens und aus Schwangernharn auf die Ovulation des Huhns. *Arch. f. exp. Path. und Pharmakol.*, 1930, t. CL.
- PHILIPP. — Hypophysen vorderlappen und Placenta. *Zentralbl. f. Gynäk.*, 1930, t. LIV, p. 450.
- Die Bildungsstätte des Hypophysenvorderlappen-hormons in der Gravidität. *Zentralbl. f. Gynäk.*, 1930, t. LIV, p. 1858.
- REISS et HAUROWITZ. — Zur chemie des hypophysenvorderlappen-sexual hormons. *Zeitschr. f. ges. exp. Med.*, 1929, t. LXVIII.
- RIVOIRE. — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson et Cie, éditeurs.
- SCHOCKAERT. — Enlargement and hyperplasia of the thyroid in the young Duck from the injection of anterior pituitary. *Am. J. Anat.*, 1932, t. IL.

SMITH Ph. et ENGLE. — Experimental evidence regarding the role of the anterior pituitary in the development and regulation of the genital system. *Am. J. Anat.*, 1927, t. XL.

STÉVENIN. — L'importance relative des constatations morphologiques et des tests physiologiques en endocrinologie. *Clinique et Laboratoire*, 20 janvier 1936.

WIESNER et CREW. — The gonadotrope actions of the anterior lobe of the pituitary. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*, 1930, t. L.